

Aus dem Pathologischen Institut des Städt.
Krankenhauses Moabit, Berlin,
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. Kf. Kloos.)

Neugeborenentod.

Vergleichende Untersuchungen über die Ursachen
des postpartalen Todes bis zum 10. Lebenstag von
Früh- und Reifgeborenen unter besonderer Berücksichtigung
letalster Atemstörungen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Vogel

aus Dobbrikow/Luckenwalde

1964

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Pathologischen Institut des Städt.
Krankenhauses Moabit, Berlin,
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. Kf. Kloos.)

Neugeborenentod.

Vergleichende Untersuchungen über die Ursachen
des postpartalen Todes bis zum 10. Lebenstag von
Früh- und Reifgeborenen unter besonderer Berücksichtigung
letaler Atemstörungen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Vogel

aus Dobbrikow/Luckenwalde

Dekan: Professor Dr.med. Hugo Gasteiger

Referent: Professor Dr.med. Karl Ferdinand Kloos

Korreferent: Professor Dr.med. Georg Hörmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 13. Oktober 1964.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	5
III. Morphologische Befunde und anamnestisch-klinische Daten bei Neugeborenentodesfällen	12
A. Todesfälle mit intrakranieller Blutung	12
B. Todesfälle mit Pneumonie	
1. Pneumonie ohne hämorrhagischen Charakter	23
2. Hämorrhagische Pneumonie	31
C. Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen	39
IV. Allgemeine Gesichtspunkte zur Pathogenese und klinischen Diagnostik letaler Neugeborenenenschäden	53
V. Zusammenfassung	63
VI. Literaturverzeichnis	68



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Neugeborenen betrug Anfang des 20. Jahrhunderts ca. 40 Jahre. Sie ist hingegen heutzutage in zivilisierten Ländern erheblich, nämlich auf ca. 70 Jahre angestiegen. In diesen Zahlen spiegeln sich einerseits die epochemachenden Erfolge allgemeinhygienischer und ernährungsphysiologischer Maßnahmen, andererseits vor allem die durch Impfung, Noninfektion und antibiotische Therapie ermöglichte Verhütung der ehemals oft verheerenden Folgen von Infektionen und Seuchen. Speziell die Eindämmung der Säuglingssterblichkeit ist hierauf zurückzuführen.

Um die Jahrhundertwende war die Säuglingssterblichkeit mit dem hohen Prozentsatz von ca. 20% an der Gesamtsterblichkeit beteiligt; sie hat seit dieser Zeit eine drastische Senkung, nach HOTTINGER um 75%, erfahren, so daß ihr Anteil an der Gesamtsterblichkeit z.Z. noch ungefähr 6% beträgt. CZERMAK und HANSLUWKA veranschaulichen diesen Wandel hinsichtlich der Lebenserwartung eines Neugeborenen gegenüber der Jahrhundertwende für Oesterreich. Dort starb 1900 noch jedes 5. Lebendgeborene vor Vollendung des 1. Lebensjahres, während man heute nur noch bei jedem 30. Neugeborenen mit Säuglingstod zu rechnen hat. Zur Zeit ähnlich liegen die Verhältnisse in der Bundesrepublik (35,0 auf 1000 Lebendgeborene). Noch geringer war das Ausmaß der Säuglingssterblichkeit 1959/60 in den USA (26,4/1000 Lebendgeborene), in der Schweiz (21,1/1000 Lebendgeborene) und in nordeuropäischen Ländern. An der Spitze dieser Statistik stehen Schweden und die Niederlande mit der äußerst niedrigen Sterblichkeitsquote von 16,7 bzw. 16,5/1000 Lebendgeborene. Dagegen ist in weniger entwickelten Ländern die Säuglingssterblichkeit auch heute noch außerordentlich hoch. HOTTINGER berichtete 1960 über eine besonders hohe (ca. 60%) in Südindien, Kambodscha und in ländlichen Bezirken der Türkei.

Betrachtet man jedoch lediglich den Anteil der Neugeborentodesfälle, d.h. der in der Neugeborenenperiode, -nach klinischen Gesichtspunkten bis 10 Tage nach der Geburt, nach den Empfehlungen der WHO bis einschließlich zum 7.Lebenstag verstorbenen Kinder-, dann ergeben sich auch für hochzivilisierte und industrialisierte Länder wesentlich ungünstigere Zahlen. Die Abnahme der Neugeborenensterblichkeit hat nämlich auch unter den günstigsten sozialen Verhältnissen nicht mit der Senkung der allgemeinen Säuglingssterblichkeit Schritt gehalten. Während z.B. die Sterblichkeit von Säuglingen ab 14.Lebenstag in England und Wales 1956 gegenüber der Todesrate von 1906 um 80-90% abgesunken war (KAERN), betrug die Mortalität für Neugeborene zur gleichen Zeit noch 60 bis 70% des Vergleichswertes vor 50 Jahren.

An diesen Zahlen, die auch die Verhältnisse anderen Ortes repräsentieren, wird deutlich, daß die Neugeborenensterblichkeit, die auch in jüngster Zeit keine nennenswert absteigende Tendenz aufweist, die Bemühungen um eine weitere Senkung der Gesamtsäuglingssterblichkeit erheblich belastet. Zur Zeit können Neugeborentodesfälle mit ca.50% der Gesamtsäuglingssterblichkeit veranschlagt werden (BUNDESEN, ESSBACH, KAERN, WULF u.a.). Nach G.MARTIUS betrug die Neugeborenensterblichkeit in den Jahren 1951 bis 1954 für die an der Münchener Universitäts-Frauenklinik geborenen Kinder 5,04%. Für die Vereinigten Staaten von Amerika wird ausweislich des Vital Report für 1959 die Sterblichkeit der Neugeborenen bis 6.Lebenstag mit 1,6%, bis zum 13.Lebenstag mit 1,7% angegeben.

Zwei Gründe lassen sich vor allem für die ungenügenden Erfolge bei der Bekämpfung des Neugeborentodes anführen, nämlich die Frühgeburtlichkeit und die Schwierigkeiten, die sich einer rechtzeitigen klinischen Diagnose lebensbedrohender Neugeborenenenerkrankungen entgegenstellen. Trotz vielfacher ärztlicher und fürsorglicher Bemühungen konnte

die Frühgeburtslichkeit bisher nicht entscheidend gesenkt werden. Sie macht ca.7% der Geburten aus.

NAUJOKS und SCHWENZER gaben 1955 für die Frankfurter Universitäts-Frauenklinik 10,7%, G.MARTIUS im gleichen Jahr für die Tübinger Universitäts-Klinik 8,5%, KAERN 1958 für Kopenhagen 9% und für New York 8,5% an (weitere Vergleichszahlen s.bei NAUJOKS und SCHWENZER: 6,1 bis 13,6%).

Frühgeborene, nach den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation von 1957: Lebendgeborene ab 29.Schwangerschaftswoche bis zum Geburtsgewicht von 2500 g, sind in sehr hohem Prozentsatz an der Neugeborenensterblichkeit beteiligt. FINK stellte unter den Neugeborenen Todesfällen der Jahre 1934 bis 1953 an der Wiener Universitäts-Frauenklinik 59% Frühgeborene fest. Einen ähnlich großen Anteil ermittelte AHVENAINEN an einem relativ kleinen Obduktionsmaterial von 801 Neugeborenen Todesfällen in Helsinki (58,7%). ESSBACH berichtet dagegen über 77% Frühgeborene unter 1678 postpartalen Todesfällen bis zum 10.Tag, O.BRAUN über 74% Frühgeborene bei 401 postpartalen Todesfällen bis zum 7.Tag.

Diese Zahlen legen in eindrucksvoller Weise dar, daß das Problem der Neugeborenenmortalität in hohem Maße mit dem Frühgeborenenproblem identisch ist. Durch weitere, bessere prophylaktische Maßnahmen zur Verhütung der Frühgeburt wäre daher ein wesentlicher Beitrag zur Senkung der Neugeborenensterblichkeit zu leisten. Manche Autoren, die sich mit dem Problem der Bekämpfung des Neugeborenen Todes befassen, wie z.B. FINK, vermissen bei einem großen Teil der letal geschädigten Kinder die Möglichkeit, klinischerseits die zum Tode führenden Schäden des Neugeborenen hinreichend klar zu erkennen.

Die retrospektive Analyse von Anamnese und klinischer Symptomatik der in den letzten 20 Jahren von 1934 bis 1953 an der Wiener Universitäts-Frauenklinik beobachteten gesamten 2363 perinatalen Todesfälle ergab lediglich in ca. 50% Einblick in die Art des zugrundeliegenden Schadens. Die postpartale Sterblichkeit betrug bei diesen Fällen 51% der perinatalen Mortalität.

Die Gründe für die Schwierigkeiten bei der Diagnostik von

Neugeborenenenschäden liegen einesteiis in der relativ hohen Stabilität der lebenswichtigen Funktionen der Neugeborenen und in der dadurch ermöglichten Kompensierung schädlicher Einflüsse vor und während der Geburt, andererseits in den in zahlreichen Organen und Systemen gleichzeitig manifestierten Folgezuständen bei einer tiefergreifenden Alteration.

Durch subtile Obduktionstechnik und ausgedehnte histologische Untersuchungen der Organe gelingt es vielfach, bei Neugeborenentodesfällen, einen genaueren Einblick in ätio- und pathogenetische Hintergründe solcher letalen Schädigungen zu gewinnen. Grundsätzlich sollte es daher möglich sein, durch Gegenüberstellung von Obduktionsbefunden einerseits, anamnestischer und klinischer Daten andererseits, einen Beitrag zur Lösung der sich hieraus ergebenden Probleme zu leisten.

Trotz des offensichtlichen Vorteils dieser, der Arbeitsweise der modernen Pathologie entsprechenden Methode fehlt es in der Literatur bislang an eingehenderen Studien dieser Art. Nur wenige Monographien (SCHÄFFER, POTTER) diskutieren letale Neugeborenenenerkrankungen unter entsprechenden Gesichtspunkten. Aus diesem Grund hatten wir uns entschlossen, eine größere Anzahl von Neugeborenentodesfällen aus verschiedenen Instituten und Krankenhäusern in dieser Form zu analysieren.

II. Material und Methodik

Unseren Auswertungen lagen 928 obduzierte Neugeborenentodesfälle zugrunde, und zwar Lebendgeborene, die innerhalb der ersten 10 Tage gestorben waren. Das Untersuchungsgut stammt aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel, aus dem Pathologischen Institut der Städt.Krankenanstalten Lübeck und aus dem Pathologischen Institut des Städt.Krankenhauses Berlin-Moabit (s.Tab.1).

Tab.1: Obduzierte Neugeborenen-
todesfälle Gesamt Histol. untersucht

Path. Inst. Univ. Kiel	710	523	(74%)
Path. Inst. Lübeck	109	89	(82%)
Path. Inst. Berlin-Moabit	109	109	(100%)
	928	721	(78%)

Das Material des Kieler Institutes umfaßt alle Obduktionen von Neugeborenen aus den Jahren 1955 bis einschließlich 1960, das Untersuchungsgut aus dem Lübecker Institut alle obduzierten Todesfälle der Städt.Kinderklinik aus den Jahren 1958 bis einschließlich 1960, das Material des Berliner Institutes alle 50 Todesfälle der Städt.Kinder- und der Frauenklinik Berlin-Moabit vom 1.12.58 bis Ende 1961 sowie 59 uns zur Obduktion überlassene Neugeborenentodesfälle aus verschiedenen privaten und Städt.Kliniken in Berlin. Durch eigene Auswertung der zugehörigen Sektionsprotokolle, der Krankenblätter sowie eines eigens zu diesem Zweck angefertigten Fragebogens hatten wir versucht, möglichst genaue Einblicke in Ursachen und Symptomatik der zum Tode führenden Erkrankungen dieser Neugeborenen zu erhalten und sie mit den entsprechenden Obduktionsbefunden zu vergleichen. Da die in der Neugeborenenperiode stattfindenden Veränderungen des Lungengewebes nur durch histologische Untersuchungen genauer identifiziert werden

können, haben wir zu unseren vergleichenden Untersuchungen jedoch nur die Todesfälle verwandt, bei denen histologische Präparate zumindestens der Lungen vorlagen (721 Kinder = 77,7%). Diese hatten wir nach einem speziellen Schema ausgewertet +).

Von den 721 Kindern waren 407 (=56,4%) männlichen und 314 (=43,6%) weiblichen Geschlechts. 544 Kinder waren Frühgeborene, d.h. Lebendgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g. Frühgeborene machen somit 75,5% des gesamten Materials aus. Hiervon besaßen jedoch 92 Kinder bei der Geburt ein Gewicht von weniger als 1000 g, gehörten also einer Kategorie von Neugeborenen an, die von vornherein als kaum lebensfähig gelten (12,8% (vgl. Tabelle 2)). Das Kontingent der übrigen hier hauptsächlich interessierenden Frühgeborenen umfaßt somit noch ca. 2/3 der Todesfälle.

Tab.2: Reifegrad der in der Neugeborenenperiode verstorbenen 721 Kinder

bis 1000g	1001 1250g	1251 1500g	1501 2000g	2001 2500g	2501 3000g	über 3000g
92	81	106	175	90	76	101
12,8%	11,4%	14,7%	24,2%	12,4%	10,5%	14,0%

Frühgeborene
544 = 75,5%

Reifgeborene
177 = 24,5%

+) Die Untersuchungen wurden durch die dankenswerte finanzielle Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht. Wir danken ferner für die uns erwiesene Unterstützung, die uns zur Durchsicht und Auswertung überlassenen Krankengeschichten, Obduktionsprotokolle und histologischen Präparate, den Herren Professoren Dr.E.WIEDEMANN (Univ.Kinderklinik Kiel), Dr.E.PHILIPP (+)(Univ.Frauenklinik Kiel), Dr.W.DOERR (Path.Inst.Univ.Kiel), Dr.J.JOCHIMS (Kinderklinik Lübeck), Dr.E.JECKELN (Path.Inst.Lübeck), Dr.H.BRUGSCH (Kinderklinik Bln-Moabit), ferner den Herren Chefarzten Dr.H.KELLER (Christophorus-Krh.), Dr.G.IMHOLZ (Frauenklinik St.Joseph-Krh.), Dr.H.LUEDERS (Path.Inst.Wenkebach-Krh.Bln-Tempelhof), Dr.N.OTTO (Kinderklin.DRK-Krh.Rittberg Bln-Lichterfelde) und zahlreichen Gynäkologen und prakt.Aerzten in Schleswig-Holstein).

Diese Zahlenverhältnisse sagen selbstverständlich nichts über die Mortalität von Neugeborenen bestimmter Reifeklassen aus. Jedoch betonen MILLER, PLATTNER, STEIN und GERBER, sowie HESS, daß bei Kindern mit einem Gewicht unter 1000 g die Neugeborenensterblichkeit mit 80% zu veranschlagen sei, und daß sie mit zunehmender Reife des Kindes kontinuierlich abnehme. Für die Gewichtsklasse 2001 bis 2500 g soll die Mortalität nach HESS 11%, nach PLATTNER und Mitarb. nur 3-4% betragen. Für Reifgeborene gibt MILLER (Cansas-City USA) eine Neugeborenensterblichkeit von unter 1% an. Grundsätzlich werden in allen amerikanischen Arbeiten vergleichsweise geringere Mortalitätsraten angegeben als sie den in mitteleuropäischen Staaten ermittelten Zahlen entsprechen.

Nach unseren Unterlagen trat der Tod von ca.55% der Kinder bereits am 1.Lebenstag ein. Bemerkenswert ist eine im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von AHVENAINEN in unserem Material gefundene deutliche Senkung der Sterblichkeitskurve am 3.Tag. Von den 721 Kindern überlebte nur 1/4 das Dihemeron (Einzelheiten vergleiche Tabelle 3).

Tab.3: Ueberlebenszeit von 721 in der Neugeborenenperiode verstorbenen Kindern

<u>-1Std.2-6Std.7-12Std.13-24Std.25-48Std.</u>					<u>3Tg. 4-7Tg.8-10Tg.</u>		
42	109	95	169	125	47	95	39
5,8%	15,1%	13,2%	23,4%	17,4%	6,5%	13,2%	5,4%

Dihemeron		
540 = 74,9%		181 = 25,1%

Auf Grund unserer pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen an diesen 721 Kindern fanden wir folgende wesentliche Krankheitsveränderungen:

1.	Atelektasen	452	62,7%
	davon Resorptionsatelektasen	285	39,5%
2.	Pneumonie	310	43,0%
	davon "Hämorrhagische Pneumonie"	86	11,9%
3.	Pulmonale hyaline Membranen	260	36,1%
4.	Fruchtwasseraspiration	241	33,3%
	davon massive Fruchtwasseraspiration	150	20,8%
5.	Intrakranielle Blutungen	228	31,6%
6.	Erstickungsblutungen, Suffokationen	225	31,2%
7.	Schwere Mißbildungen	117	15,5%
	davon Vitium cordis	60	8,3%
8.	Ikterus ohne Blutgruppeninkompatibilität	81	11,2%
9.	Allgemeine Infektionen, Zoonosen	51	7,1%
10.	Hämorrhagisch-erosive-Gastritis	33	4,6%
11.	Weichteilödeme	31	4,3%
12.	Fetale Erythroblastose	26	3,6%
	davon mit Ikterus gravis	14	1,9%
	mit Hydrops universalis	4	0,6%
13.	Embryopathia diabetica	11	1,5%
14.	Genuiner Hydrops congenitus	6	0,8%

Die Registrierung dieser Veränderungen geschah unabhängig von ihrer nosologischen Wertigkeit als Primärschaden oder als Ausdruck sekundärer, funktioneller oder morphologisch manifestierter Störungen. Ferner wurde keine Rücksicht auf evtl. Syntropien, komplikatives oder zufälliges Zusammentreffen verschiedener Veränderungen genommen.

Die hauptsächlich pathologischen Befunde bei Neugeborenentodesfällen betreffen demnach die Respirationsorgane und das Schädelinnere. Bei den Veränderungen der Lungen kommen den Pneumonien und dem Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom ein selbständiger nosologischer Charakter zu. Die am häufigsten bei Neugeborenentodesfällen anzutreffenden Atelektasen sind hingegen Ausdruck von Ventilationsstörungen verschiedener Aetiogenese, nämlich entweder Folge von obturierenden Prozessen im Bereiche der Luftwege oder Folge einer primären bzw. sekundären Alteration der Atmungsregulation.

In den von klinischer Seite durchgeführten Analysen von letalen Schädigungen des Neugeborenen erscheinen demgegenüber oftmals "Lungenatelektase" oder "Respirationsstörungen" als selbständige nosologische Begriffe (z.B. BUNDESEN, COHN, HOTTINGER, KAERN u.a.). Dies scheint zwar unter Berücksichtigung der klinischen Klassifizierungszeichen verständlich, ist aber wenig geeignet, die diesen sekundär tödlichen Funktionsstörungen der Atemtätigkeit des Neugeborenen zugrunde liegenden wesentlichen Primäralterationen zu kennzeichnen; sie sind daher für die Ausarbeitung differentialdiagnostischer Kriterien und als Basis für Prophylaxe und Therapie von Neugeborenenenerkrankungen nicht brauchbar. Außerdem liegt die Quote klinisch nachweisbarer Atelektasen wesentlich niedriger, als sie sich bei systematischen histologischen Untersuchungen von Lungen bei Neugeborenentodesfällen darstellt. BUNDESEN ermittelte 1953 unter 8905 Neugeborenentodesfällen insgesamt nur in 43,7% "Lungenkomplikationen". Dabei ist zu berücksichtigen, daß zumindest die kompakte (Resorptions-) Atelektase nicht erst terminalen Atemstörungen ihre Entstehung verdankt.

Andererseits finden Lungenatelektasen aus den genannten Gründen in manchen Statistiken überhaupt keine Erwähnung. Die betreffenden Todesfälle werden, wenn andere wesentliche Grundkrankheiten fehlen, oft in der Rubrik "Lebensschwäche" eingeordnet. Dieser Begriff besitzt jedoch im allgemeinen für die Kennzeichnung des Wesens einer letalen Störung bei Neugeborenen einschließlich der Frühgeborenen über 1000 g Geburtsgewicht keinerlei wissenschaftlich begründete Aussagekraft. Die heutzutage gelegentlich auch in Obduktionsprotokollen noch auffindbare Diagnose "Lebensschwäche" stellt lediglich einen Verlegenheitsbegriff bei ungenügender Untersuchung der Kindesleiche dar.

Aus diesen Gründen haben wir für unsere vergleichenden anamnestisch-klinischen und morphologischen Untersuchungen Todesfälle mit primär tödlichen Respirationsstörungen in zwei Hauptgruppen eingeteilt, nämlich in solche mit Pneumonie und andere mit Ausbildung des Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndroms. Die erste Hauptgruppe bedurfte jedoch einer weiteren Aufgliederung, und zwar deswegen, weil unter den Neugeborenentodesfällen mit pneumonischen Lungenveränderungen solche mit ausgeprägtem hämorrhagischen Charakter auf eine gleichzeitig bestehende besonders schwerwiegende Alteration des Gefäßsystemes der Lunge hinzuweisen schienen.

Pathologische Veränderungen innerhalb des Schädelraumes beim Neugeborenentod bestehen durchweg aus intrakraniellen Blutungen verschiedener Herkunft und Aetiogenese. Die von uns in dieser Hinsicht ermittelten Zahlen gleichen in ihrer Größenordnung auch den von anderen Autoren genannten Werten.

AHEVENAINEN errechnete die Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen auf 25% unter Neugeborenentodesfällen bis zum 7.Tag. BRAUN gibt den gleichen Wert für die in der Neugeborenenperiode bis zum 7.Tag verstorbenen Frühgeburten an. ESSBACH ermittelte in seinem umfangreichen Obduktionsmaterial von 1678 Neugeborenentodesfällen bis zum 10.Tag in 30,7% intrakranielle Blutungen, und zwar bei Frühgeborenen 34,1%, bei Reifgeborenen lediglich 11,2%. Bei COHEN lauten die Zahlen für Frühgeborene 20%, bei BUNDESEN für alle Neugeborenentodesfälle nur 16,6%.

Alle übrigen in unserer Aufstellung (s.Seite 8) erwähnten pathologisch-anatomischen Veränderungen sind entweder Folgezustände der erwähnten Grundstörungen oder Ausdruck wesentlich seltener in Erscheinung tretender Krankheitsbilder, die zwar für die Pathologie der Neugeborenenperiode eine gewichtige Rolle spielen, im Hinblick auf die Bekämpfung des Neugeborenentodes jedoch rein zahlenmäßig von zweitrangiger Bedeutung sind. Dies gilt auch für

abgibt mit dem Leben zu vereinzelnde Mißbildungen, obwohl sie von manchen Autoren bei Neugeborenenstodesfällen wesentlich häufiger angetroffen werden, als dies in unserem Material der Fall war. ARVENAINEZ fand z.B. ca. 22% Mißbildungen bei Neugeborenenstod. Unsere vergleichenden Untersuchungen über die Ursachen des Neugeborenenstodes beschränken sich daher auf die drei besonders erwähnten Krankheitsgruppen. Hierbei sollen zunächst die Todesfälle infolge intrakranieller Blutungen abgehandelt werden, da bei diesen am ehesten eine Übereinstimmung zwischen epidemiologisch-klinischen Daten und pathologisch-anatomischen Befunden zu erwarten war.

III. Morphologische Befunde und anamnestisch- klinische Daten bei Neugeborenentodesfällen

A. Todesfälle mit intrakraniellen Blutungen

228 Kinder (31,6%) wiesen intrakranielle Blutungen auf. In Uebereinstimmung mit anderen Autoren (HAUPT, YLLPOE u.a.) fanden wir ein erhebliches Ueberwiegen der Frühgeborenen (179 = 78,5%) in unserem Material. Die Geschlechtsrelation mit 134 (58,8%) Knaben zu 94 (41,2%) Mädchen entsprach derjenigen des gesamten Untersuchungsgutes. Die Ueberlebenszeit der sogenannten "geburtstraumatisch" geschädigten Kinder war durchschnittlich sehr kurz. Nur 42 (18,5%) Kinder mit intrakraniellen Blutungen hatten länger als 48 Stunden gelebt, ca.60% waren schon am ersten Lebenstag gestorben. Nur in ca.14%, nämlich bei 32 Kindern wurden keine weiteren wesentlichen Organschäden, also weder pulmonale noch extrapulmonale Komplikationen angetroffen.

Von den 196 Todesfällen mit verschiedenen Organveränderungen hatten 181 (92,4%) Kinder wesentliche pathologisch-anatomische Befunde an den Lungen aufgewiesen; sowohl pulmonale hyaline Membranen, als auch Pneumonien, darunter haemorrhagische Formen und kompakte Atelektasen. Bei den restlichen 15 Todesfällen hatten multiple Mißbildungen oder ein Vitium cordis connatale bestanden (vgl.Tab.4).

Tab.4: Komplikationen und konkurrierende Todesursachen bei Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen

		Kompakte Atelektase	Pulmonale hyaline Membranen	Pneumonie (nicht- hämorrhag. Charakters)	Hämorrhagische Pneumonie	Massive Frucht- wasser aspiration	Geringe Frucht- wasser aspiration	Ikterus	Misbildungen ohne Vit. cordis	Vitium cordis	Allgemein- Infektion
98	Kompakte										
43,2%	Atelektase	<u>23</u>	56	18	3	7	6	9	7	5	2
88	Pulmonale hyaline Membranen		<u>17</u>	20	2	2	7	14	4	2	2
38,6%											
63	Pneumonie (nicht- hämorrhag. Charakters)			<u>14</u>	--	13	4	9	6	4	4
27,0%											
24	Hämorrhagische Pneumonie				<u>4</u>	8	4	6	2	2	4
10,5%											
39	Massive Frucht- wasser aspiration					<u>10</u>	--	6	7	1	2
17,1%											
17	Geringe Frucht- wasser aspiration						<u>2</u>	1	--	1	1
7,4%											
38	Ikterus							<u>4</u>	2	4	3
16,6%											
21	Misbildungen ohne Vit. cordis								<u>4</u>	--	--
9,7%											
16	Vitium cordis									<u>2</u>	1
7,0%											
11	Allgemein- Infektion										<u>2</u>
4,8%											

Wie im Einzelnen aus der Tabelle ersichtlich, war bei Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen 56 mal (24,5%) +) makroskopisch und mikroskopisch mit Sicherheit eine

+) Alle Prozentzahlen beziehen sich aus Gründen des besseren Vergleiches auf die Gesamtzahl der Todesfälle mit intrakraniellen Blutungen.

Fruchtwasseraspiration in Luftwegen und Lungen als Ausdruck einer erheblichen Asphyxie des Neugeborenen sub partu (GRUENWALD) festgestellt worden; bei 13 Kindern (5,7%) war sie die einzige Komplikation der tödlichen intrakraniellen Blutung. Eine selbständige nosologische Bedeutung kann der Fruchtwasseraspiration unter Berücksichtigung des letalen Grundschadens nicht zugemessen werden. 29 mal (12,8%) hatte sie zur Entstehung einer Pneumonie Anlaß gegeben, welche 12 mal (5,3%) einen haemorrhagischen Charakter aufwies.

Die Gesamtzahl der komplikativen Pneumonien betrug 87 (37,5%). Es darf unterstellt werden, daß auch Pneumonien ohne gleichzeitig an der Leiche nachweisbare Fruchtwasseraspiration dem gleichen Mechanismus ihre Entstehung verdanken (vielleicht mit Ausnahme der wenigen Fälle (8=3,5%) mit Allgemeininfektion des Neugeborenen), denn eine intensive Absaugung mittels Trachealkatheter gehört heutzutage zu der routinemäßig durchgeführten Versorgung jedes Neugeborenen. Manche Fälle von Fruchtwasseraspiration (13=5,7%), insbesondere solche mit konsekutiv entstandener Pneumonie (21=9,7%) ließen den Folgezustand einer hierbei hauptsächlich intrapulmonal bedingten Ventilationsstörung in Form einer kompakten Atelektase (34=15,4%) erkennen.

Kompakte (Resorptions-) Atelektase als einzige Komplikation, somit als Ausdruck zentral-regulativer Atemstörungen, konnten wir bei 23 (10,8%) Kindern nachweisen. Resorptionsatelektasen in Kombination mit Ikterus gravis (2=0,8%) und Allgemeininfektion (2=1,8%) verdanken der gleichen Pathogenese ihre Entstehung.

Auch pulmonale hyaline Membranen führen häufig zu kompakter Atelektase (CLAIRAUX, DONALD, KLOOS, LEXOW, POTTER u.a.). Insgesamt fanden wir diese Kombination unter den Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen 56 mal (24,6%). Bei 21 Kindern (9,7%) waren pulmonale hyaline Membranen die einzige pulmogene, komplikative Ursache für die Entstehung

der Resorptionsatelektase. Pulmonale hyaline Membranen konnten jedoch bei 17 Todesfällen (7,4%) mit intracraniellen Blutungen als einzige extracranielle pathologische Veränderung angetroffen werden, also auch ohne kompakte Atelektase. Im Hinblick auf ihre später zu erläuternde Pathogenese ist die in diesem Material gefundene häufige Kombination von intracraniellen Blutungen mit pulmonalen hyalinen Membranen (in 88 Fällen =38,6%) bedeutsam. Komplikationen bei Todesfällen mit intrakranieller Blutung kamen im allgemeinen bei solchen Kindern zur Beobachtung, die länger als 24 Stunden gelebt hatten. 80% der Kinder ohne Komplikationen waren am ersten Lebenstag gestorben. Von den Kindern mit zusätzlichen pulmonalen Veränderungen hatten dagegen über 20%, von jenen mit extrapulmonaler Schädigung 40% sogar das Dihemeron überlebt. Bei Kindern mit weniger ausgedehnten intrakraniellen Blutungen sind somit die Lebensaussichten wesentlich von den sekundären komplikativen Prozessen abhängig.

In diesem Zusammenhang sind auch einige Beobachtungen zur Pathogenese der intrakraniellen Blutungen erwähnenswert. Die ohnehin zartwandigen intrakraniellen Gefäße des Neugeborenen sind durch Blutverteilungsstörungen unter der Geburt besonders dann lädierbar, wenn ihre Entwicklung -wie bei Frühgeborenen- noch hintenansteht oder ein endogener Zusatzschaden, -wie die Hypoxämie durch intrauterine Asphyxie- ihre Widerstandsfähigkeit einschränkt (COUTELLE, GOERTTLER, SCHWARTZ). HAUPT betont, daß intrakranielle Blutungen sich postpartum nach einem zunächst symptomfreien Intervall, durch asphyktische Schädigung bedingt, ausbreiten können. In unserem Material waren lediglich 51,1% der intrakraniellen Blutungen auf sichere mechanische Alterationen zurückzuführen. (Durarisse 24,3%, Vena magna Galeni-Blutungen ohne und mit Durariß: 26,8%).

Die Absterbegeschwindigkeit bei Neugeborenen mit isolierter Syntropie von intrakraniellen Blutungen und connatalem Vitium (5 = 2,2%) spiegelt lediglich die Verhältnisse im Gesamtkontingent der Kinder mit intrakraniellen Blutungen wieder. Ein Kind starb innerhalb der ersten 6 Lebensstunden, bei zweien trat der Tod während der zweiten Hälfte des ersten Lebenstages ein, während die letzten beiden noch den zweiten Lebenstag erlebten.

Angaben über das klinische Verhalten der 228 Neugeborenen mit letalen intrakraniellen Blutungen standen uns bei 191 Kindern (83,7%) zur Verfügung. Sechs Kinder (3,1%) ⁺⁾ waren klinisch unauffällig, abgesehen von der ikterischen Verfärbung eines frühgeborenen Zwillingskindes, das anatomisch neben Kernikterus (ohne Blutgruppenunverträglichkeit) noch eine hämorrhagische Pneumonie und pulmonale hyaline Membranen aufwies. Noch bei drei weiteren Kindern bestanden neben intrakraniellen Blutungen pulmonale hyaline Membranen. Von den beiden letzten Kindern zeigte eines lediglich asphyktische cerebrale und meningeale Blutungen, das andere außerdem noch kompakte Lungenatelektasen. Alle sechs Kinder waren Frühgeborene und in der Universitäts-Frauenklinik Kiel (5) bzw. in der Städt. Frauenklinik Lübeck (1) entbunden worden. Zwei von ihnen waren innerhalb von nur 6 bzw. 12 Stunden, zwei in der 2. Hälfte des ersten Tages, ein weiteres am 2. Tage gestorben, während nur eine Frühgeburt das Dihemeron überlebt hatte.

Nach WILLI sterben 3/4 der Neugeborenen, die klinisch den Verdacht auf eine intrakranielle Blutung nahelegen. Bei diesen prognostisch ungünstigen Fällen mit schweren Alterationen treten Symptome meist sofort oder kurze Zeit nach der Geburt in Erscheinung. Ein spezifisches klinisches Syndrom kann dieser charakteristischen Schädigung des Neugeborenen jedoch nicht zugeordnet werden (HAUPT).

⁺⁾ Diese und folgende Prozentzahlen beziehen sich aus Vergleichsgründen stets auf 191 Kinder mit intrakraniellen Blutungen.

Daher ist die Diagnose der intrakraniellen Blutung bei Neugeborenen oft schwer oder gar nicht zu stellen. Andererseits ist für diese Fälle ein Wechsel in ihrem Verhalten -vom völligen Fehlen wesentlicher Symptome bis zum Koma-, charakteristisch. Dies kann zwar bei sorgfältiger kontinuierlicher Beobachtung die Diagnose einer intrakraniellen Schädigung des Neugeborenen erleichtern, im allgemeinen wird sie aber gerade hierdurch erschwert. Grundsätzlich sind Zeichen einer zentralen vegetativen Depression zu erwarten mit muskulärer Hypotonie, zentraler Temperatur oder Anfälligkeit gegenüber Auskühlung, graue Blässe bis zur schweren Cyanose, Apathie, Somnolenz bis zur Bewußtlosigkeit, Reflex- und Atemstörungen, sowie Schocksymptome (Bradycardie).

Tab.5: Klinische Symptomatik bei Neugeborenen mit letalen intrakraniellen Blutungen.

		Apnoische Anfälle	Postpartale Asphyxie	Dyspnoe	Intermittie- rende Zyanose	Therapieresisi- stente Zyanose	Intrapartale Asphyxie
84 43,9%	Apnoische Anfälle	<u>14</u>	30	28	31	20	15
81 43,4%	Postpartale Asphyxie		<u>9</u>	32	21	22	24
78 40,8%	Dyspnoe			<u>9</u>	31	23	16
61 31,9%	Intermittie- Zyanose				<u>8</u>	--	11
50 26,1%	Therapieresisi- stente Zyanose					<u>2</u>	16
44 23,0%	Intrapartale Asphyxie						<u>2</u>

Wie oben dargestellt sind schwere, in kurzer Zeit post partum zum Tode führende intrakranielle Blutungen sehr häufig kombiniert mit schweren Respirationsstörungen oder extrapulmonalen Schäden, die auch klinisch in Erscheinung treten. Für die von uns erfaßte Gruppe primär zentral geschädigter Neugeborener ist daher eine zwar schwerwiegende, jedoch auch durch diese Komplikationen beeinflusste, weitgehend uncharakteristische Symptomatik zu erwarten. Bei der Auswertung der dokumentierten klinischen Erscheinungen mußten wir zudem feststellen, daß diese sich nicht in nennenswertem Maße auf die oft typischen, jedoch flüchtigen und subtilen Einzelzüge des klinischen Verhaltens von Neugeborenen mit intrakraniellen Blutungen erstreckten. Die wichtigsten, immer wiederkehrenden klinischen Symptome bei unseren 185 Kindern (96,9%) mit auffälligem Verhalten sind in Tabelle 5 aufgeführt. Weitaus die meisten Störungen bei diesen Kindern beziehen sich auf eine respiratorische Insuffizienz, bei der vor allem die "Dyspnoe" ein klinisches Leitsymptom für mechanisch bedingte Ventilationsstörungen ist. Bei 78 Kindern, also in 40,8% dieser Gruppe, war dieses Symptom vermerkt. 64 mal (33,5%) ließen sich dabei schwere Lungenveränderungen histologisch nachweisen, und zwar 44 mal (23%) pulmonale hyaline Membranen, -davon 11 mal (5,8%) gemeinsam mit pneumonischen Infiltraten, 11 mal (5,8%) eine isolierte Pneumonie, 7 mal (3,6%) lediglich kompakte Atelektasen und 2 mal (1%) nur eine massive Fruchtwasseraspiration. "Cyanose" muß hingegen als Leitsymptom einer physiko-chemisch bedingten respiratorischen Insuffizienz in engerem Sinne angesehen werden. 111 Kinder (58%) hatten diese Art der Atemstörung aufgewiesen. Bei 99 Todesfällen fanden wir schwere pulmonale Veränderungen. Gleiche Relationen wie bei den Kindern mit Dyspnoe bestanden bei folgenden drei Lungenveränderungen: 56 mal (29,3%) pulmonale hyaline Membranen, davon 13 mal (6,8%) kombiniert mit Pneumonie, 5 mal (2,6%)

mit massiver Fruchtwasseraspiration. Wesentlich häufiger fanden wir hingegen: Pneumonie (23 mal =12%) und kompakte Atelektase (15 mal =7,8%); beide Gruppen waren durch keine anderen Lungenprozesse kompliziert.

Die wenigen Kinder, bei denen lediglich eine Dyspnoe oder allein eine Cyanose festgestellt wurde, lassen allerdings ein für Erwachsene kennzeichnendes alternierendes Verhalten der zugrundeliegenden pulmonalen Grundstörung vermissen. Auch sei auf die in unserem Material häufig beobachtete Kombination dieser "Leitsymptome" hingewiesen. Wir fanden eine solche 54mal (28,2%) registriert. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß die physiologische Polyglobulie des Neonatus nur schwere Grade einer Sauerstoffuntersättigung des Blutes in Erscheinung treten läßt und zudem die Häufigkeit der "leichteren" intermittierenden Form der Cyanose auch bei schwerer Respirationsstörung des Neugeborenen erklärt. Die einzigen Symptome, die nach unsren Ermittlungen klinisch einen gewissen Hinweis auf die letale Grundstörung der Neugeborenen dieser Gruppe geben können, sind die Zeichen der intrapartalen und postpartalen Asphyxie. Wir fanden sie 44 mal (23%), bzw. 81mal (43,4%) registriert, somit wesentlich häufiger als bei Kindern mit anderen Grundstörungen (s. Kap.B und C). Stark alterierte Herztöne, gegebenenfalls mit Mekoniumabgang unter der Geburt und schwere initiale Atemstörungen post partum (CRAIG, PHILIPP, SALING, WULF u.a.) trafen wir oft auch kombiniert bei diesen Kindern an (vgl.Tab.5). Auch ESSBACH und PEIPER betonen die hinweisende Bedeutung der schweren postpartalen Asphyxie auf eine morphologisch faßbare cerebrale Alteration des Neugeborenen, doch waren bei den von uns untersuchten Kindern mit morphologisch komplikationslosen letalen intrakraniellen Blutungen nur zur Hälfte schwere Asphyxiezeichen angegeben.

Es muß in diesem Zusammenhang die Frage nach der Verlässlichkeit und Vollständigkeit routinemäßig durchgeführter klinischer Dokumentation bei Neugeborenenstörungen aufgeworfen werden. Aus den gleichen formalen Gründen bleiben auch die Angaben über apnoische Anfälle bei diesen Kindern fragwürdig. Diese würden lediglich unter sorgfältiger Registrierung der zeitlichen Verhältnisse von Bedeutung sein, da apnoische Anfälle bei Kindern bestimmter Reifegrade zu Beginn des Lebens gegebenenfalls als Ausdruck einer postpartalen Asphyxie, andererseits jedoch auch als Zeichen eines terminalen Zerfalls des Atemzentrums (PEIPER) gedeutet werden können.

Hinweise über Temperaturschwankungen, in unserem Material verlässlich registriert, lassen ebenfalls keine deutliche Relevanz zur cerebralen Schädigung bei unseren Kindern erkennen. Wir fanden die Angabe über Fieber (Rektaltemperatur über 38°C) lediglich bei 17 Kindern (8,9%). Häufiger wurde eine Unterkühlung (Rektaltemperatur unter 35°C) festgestellt, nämlich bei 43 Kindern (22,5%). Ähnliches gilt für Pulsirregularitäten bei diesen Neugeborenen. 9 Kinder (4,7%) hatten eine Tachycardie (über 150/Min.) und nur 15 (7,8%) eine Bradycardie (unter 100/Min.), obwohl diesem Befund im Rahmen des zentral ausgelösten Schocksyndroms bei Neugeborenen klinischerseits größere Bedeutung zugemessen wird (HAUPT). Dagegen bestanden bei diesen Kindern als Ausdruck einer zentralen Depression relativ häufig die Zeichen einer "Lebensunlust", einer "Lebensfaulheit", die sich nach ULLRICH in folgenden charakteristischen Symptomen äußert: kraftloses Wimmern, häufiges Gähnen, allgemeiner Sopor. In anderen, selteneren Fällen fanden wir hingegen Angaben über cerebrale Reizsymptome, wie tonisch-klonische Krämpfe, Zuckungen und Tremor einzelner Glieder.

Ueber intrapartale Alterationen bei Kindern mit letalen intrakraniellen Blutungen gibt Tabelle 6 Auskunft.

Von den 228 Kindern standen uns in 59 Fällen (25,9%) keine entsprechenden Angaben zur Verfügung. Von den restlichen 167 Kindern (74,1%) waren 15 (9%) +) komplikationslos und spontan geboren worden.

Tab.6: Intrapartale Komplikationen bei Kindern mit letalen intrakraniellen Blutungen.

		Lageanomalie	Mehrlinge	Vaginale Operation	Vorzeitiger Blasensprung	Sectio	Langdauernde Geburt	Fieber der Mutter	Placenta praevia	Sturzgeburt
40	Lageanomalie	6	11	16	9	4	2	2	--	--
23,0%										
34	Mehrlinge		15	5	3	1	--	1	2	1
20,0%										
31	Vaginale Operation			2	13	--	8	6	1	--
18,4%										
27	Vorzeitiger Blasensprung				7	2	6	6	1	--
16,1%										
19	Sectio					6	--	--	12	--
11,4%										
19	Langdauernde Geburt						2	5	--	--
11,4%										
19	Fieber der Mutter							2	5	--
11,4%										
14	Placenta praevia								2	--
8,3%										
5	Sturzgeburt									2
3,0%										

+) Diese und folgende Zahlen beziehen sich auf 167 Kinder mit intrakraniellen Blutungen.

In der Literatur werden grundsätzlich zwei pathogenetische Mechanismen als Ursache einer intracerebralen Blutung mit und ohne Durariß diskutiert. Bei 54 Kindern, also in 32,3% unseres daraufhin untersuchten Materials sprechen die anamnestischen Angaben für die Mitwirkung mechanischer Faktoren bei der Entstehung der intrakraniellen Blutungen. Dies war 17 mal bei Lageanomalien, 22 mal bei vaginalen Operationen und 5 mal bei Sturzgeburten der Fall. Bei den meisten kindlichen Todesfällen durch intrakranielle Blutungen kommt somit der intrapartalen Asphyxie die hauptsächliche pathogenetische Bedeutung für das Zustandekommen der Gefäßrupturen zu (Einzelheiten siehe bei COUTELLE, GERHARD, GOERTTLER, HAUPT, SCHWARTZ, POTTER und ADAIR).

Für einen zweiten pathogenetischen Faktor spricht die große Zahl von 121 Kindern, bei denen gleichzeitig Lungenblutungen angetroffen wurden (53% der gesamten Todesfälle dieser Gruppe). 97 mal (42,5% von 228) handelte es sich um sog. Erstickungsblutungen, 24 mal (10,5% von 228) um eine ausgedehnte haemorrhagische Anschoppung, eine sog. haemorrhagische Neugeborenenpneumonie. HAUPT, YLLPOE, WILLI führen derartige ausgedehnte Blutungen bei Kindern mit intrakraniellen Blutungen auf eine allgemeine Störung im Blutstillungsmechanismus zurück. So wurden in diesem Zusammenhang eine Verminderung der Faktoren III, V, VII sowie des Fibrinogens und ferner eine erhöhte fibrinolytische Aktivität gefunden.

Uebereinstimmend stellten NAUJOKS und SCHWENZER sowie WILLI an einem großen Beobachtungsgut fest, daß fast 2/3 der Neugeborenen mit intrakraniellen Blutungen spontan geboren wurden. Dies spricht ebenso wie das von WILLI bei diesen Kindern beobachtete freie Intervall von mehreren Stunden (nach SALOMONSEN 24 Stunden) für die Bedeutung einer sich postpartal entwickelnden haemorrhagischen Diathese als Grundlage der Blutung am vorgeschädigten Gewebe. In den von uns ausgewerteten Krankengeschichten fanden wir nicht genügend subtile Angaben, um derartige pathogenetische Zusammenhänge zu klären.

B. Todesfälle mit Pneumonie

1. Pneumonie ohne haemorrhagischen Charakter

Wir fanden unter den histologisch untersuchten Neugeborenentodesfällen 224 Kinder (31,1%) mit einer Pneumonie nicht haemorrhagischen Charakters.

63 Kinder (28,1%) hatten ein Geburtsgewicht von über 2500 g. Die Beteiligung von Reifgeborenen war somit etwas größer als sie der im Gesamtmaterial entspricht, deutlich größer als bei den Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen. Das Verhältnis von Knaben zu Mädchen betrug 131 : 93 (58,5 : 41,5%), übereinstimmend mit dem im Gesamtmaterial und dem der Kinder mit intrakraniellen Blutungen.

Bemerkenswerterweise zeigten 24 der an Neugeborenenpneumonie verstorbenen Kinder (10,7%) keinerlei andere makroskopische und mikroskopische Organveränderungen, die als konkurrierende Todesursache oder als schwerwiegende Komplikation dieses Krankheitsprozesses zu gelten hätten.

Die bei den übrigen 200 Todesfällen mit Neugeborenenpneumonie aufgefundenen komplikativen, syntropen und konsekutiven Veränderungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab.7: Komplikationen und konkurrierende Todes-
ursachen bei Todesfällen mit Pneumonie
nichthaemorrhagischen Charakters

		Massive Frucht- wasseraspiration	Geringe Frucht- wasseraspiration	Intrakranielle Blutungen	Pulmonale hya- line Membranen	Kompakte Atelektase	Ikterus	Allgemein- Infektion	Vitium cordis	Mißbildungen ohne Vit.cordis
76 33,9%	Massive Frucht- wasseraspiration	23	--	13	2	9	13	12	10	14
27 12,0%	Geringe Frucht- wasseraspiration		4	4	12	7	2	3	5	1
63 28,1%	Intrakranielle Blutungen			14	20	18	9	4	4	6
58 25,9%	Pulmonale hya- line Membranen				4	32	8	5	2	3
53 23,7%	Kompakte Atelektase					2	5	4	5	2
37 16,5%	Ikterus						4	6	3	4
32 14,3%	Allgemein- Infektion							6	5	4
28 12,5%	Vitium cordis								5	--
25 11,2%	Mißbildungen ohne Vit.cordis									7

Unter den zusätzlichen Lungenveränderungen fanden wir bei weitem an erster Stelle Fruchtwasseraspiration, nämlich bei 103 Todesfällen (45,9%) +), 27 mal (12,0%) bestand Fruchtwasseraspiration als einzige Komplikation der letalen Neugeborenenpneumonie. Bei 30 Pneumonie-todesfällen (13,4%) mit gleichzeitig bestehenden Mißbildungen (darunter 15 mal Vitium cordis (6,6%) war

+) Die Prozentzahlen beziehen sich, wenn nicht besonders angegeben, auf die Gesamtgruppe mit letaler Neugeborenenpneumonie.

histologisch ebenfalls eine Fruchtwasseraspiration in der Lunge festzustellen.

Somit bestanden bei 81 Kindern (36,2%) morphologische Hinweise für die intrapartale Asphyxie mit Fruchtwasseraspiration in die Lunge als Ursache einer Neugeborenenpneumonie, und zwar trotz der bei den in einer Klinik geborenen Kindern sehr häufig durchgeführten Pneumonieprophylaxe mittels sorgfältiger Absaugung der Luftwege nach der Geburt. Histologisch nachweisbare Fruchtwasserbestandteile finden sich im allgemeinen, so auch bei unseren Fällen disseminiert im peripheren Lungengewebe, meist sogar besonders ausgeprägt in subpleuralen Abschnitten; sie sind aus diesem Grunde einer Absaugung mittels Trachealkatheter nicht zugänglich. Die Anwesenheit von aspirierten Fruchtwasserbestandteilen lediglich in disseminierten peripheren Lungenabschnitten ist für die Ueberlebensfähigkeit eines Neugeborenen ohne Belang. Gefährlich dagegen wird eine abundante Blockierung der Lunge, wobei meist auch weiter schwerwiegende Läsionen des Neugeborenen vorliegen, oder eine Infektion des aspirierten Fruchtwassers.

Von allen Kindern mit massiver (150) und geringer (91) Fruchtwasseraspiration, d.h. bei 241 = 33,3% des gesamten Untersuchungsgutes (721 Todesfälle mit ausreichender histologischer Untersuchung) wurden nur 78 (32,4%) ohne Pneumonie angetroffen. Die Absaugung des Neugeborenen kann daher nicht als ausreichende Prophylaxe des Neugeborenentodes durch Pneumonie angesehen werden. Nur die wirkungsvolle Bekämpfung der intrapartalen Asphyxie würde diese Vorbedingung erfüllen.

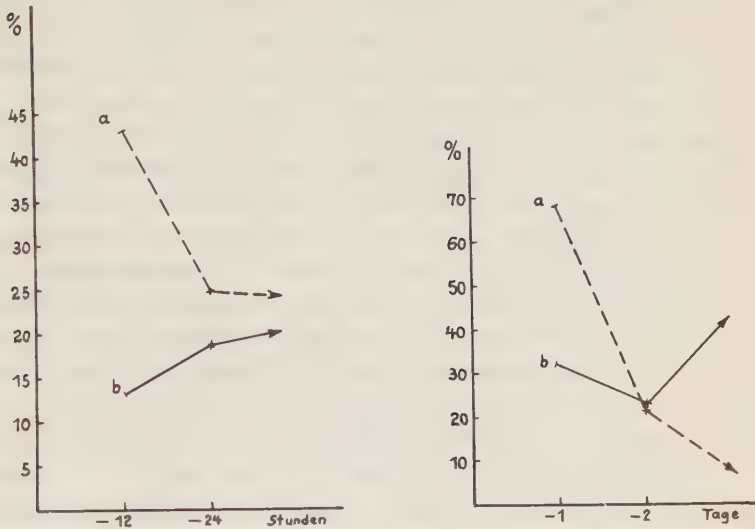
Unsere Beobachtungen an 24 Fällen ohne jegliche komplikativen Veränderungen unterstreichen diese Forderung. Bei diesen Kindern war es zur Pneumonie gekommen, obwohl die Absaugung ausweislich der histologischen Befunde an der Lunge den gewünschten Erfolg gezeitigt hatte.

Auch die relative Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen und pulmonalen hyalinen Membranen bei Neugeborenen-todesfällen an Pneumonie weist auf die wesentliche pathogenetische Bedeutung der intrapartalen Asphyxie für pulmonale Infektionen in der Neugeborenenperiode hin.

Ein weiterer bemerkenswerter Befund war die besondere Häufigkeit von connatalen Vitien unter den Todesfällen dieser Neugeborenengruppe; sie betrafen 12,5%, während die Vergleichsquote bei Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen ungefähr die Hälfte, nämlich 7%, und im Gesamtmaterial nicht wesentlich mehr, nämlich 8,3% betragen hatte. Hierdurch wird die Begünstigung einer pulmonalen Infektion durch fehlerhafte Kreislaufverhältnisse und Störungen der inneren Atmung dargelegt. Eine Allgemeininfektion ohne Fruchtwasseraspiration trafen wir bei 17 Kindern (7,5%) an. Bemerkenswerterweise war die durchschnittliche Ueberlebenszeit der Kinder mit Pneumonie länger als die des Gesamtmaterials. 38,1% der an Neugeborenenpneumonie verstorbenen Neonati überlebten das Dihemeron (Gesamtmaterial vgl.Tab.3: 25,1%), obwohl ein großes Kontingent dieser Kinder, nämlich Neugeborene mit Pneumonie und gleichzeitig bestehenden pulmonalen hyalinen Membranen, eine wesentlich größere Absterbegeschwindigkeit aufgewiesen hatten. Von den in Kiel an Pneumonie verstorbenen Neugeborenen mit gleichzeitig in der Lunge vorhandenen hyalinen Membranen überlebten nicht einmal 30% den ersten Lebenstag (vgl.Abb.1). Durch diese relativ häufige Kombination von Pneumonie mit pulmonalen hyalinen Membranen erklärt sich teilweise auch die für unser Material festgestellte Zweigipfligkeit der Absterbekurve der Kinder mit letaler Neugeborenenpneumonie: ca.1/3 der Kinder (76) starben innerhalb des 1.Lebenstages. Von ihnen zeigte die Lunge 42 mal hyaline Membranen.

Abb.1

Absterbezeit bei Kindern a) mit Pneumonie und PHM
b) mit Pneumonie ohne PHM



Andererseits kamen auffallend viel Kinder (43 = 19,2%) erst am 4. Lebenstag zum Tode. Von diesen hatten nur 8 pulmonale hyaline Membranen aufgewiesen. Diese relative Langlebigkeit der Kinder mit letaler Neugeborenenpneumonie ist ohne Zweifel ein Ergebnis optimaler Aufzuchtbedingungen und moderner therapeutischer Maßnahmen. Ein endgültiger Erfolg kann diesen jedoch nicht beschieden sein, weil sie mangels einer frühzeitigen und schlüssigen Diagnose der Grundstörung nicht rechtzeitig, gezielt und intensiv genug anwendbar sind (s.u.).

Bei 190 Kindern (86,6%) standen uns Angaben über das klinische Verhalten der 224 Neugeborenen mit letaler Pneumonie zur Verfügung. 10 dieser Kinder (5,3%) waren

klinisch unauffällig, obwohl 4 von ihnen gleichzeitig hyaline Membranen in der Lunge, 5 eine massive Fruchtwasseraspiration in das periphere Lungengewebe und 1 zusätzlich eine intrakranielle Blutung aufgewiesen und die Kinder meist längere Zeit gelebt hatten; 5 waren jenseits des Dihemerons gestorben. Bei ihnen fanden wir Pneumonie mit massiver Fruchtwasseraspiration. 2 starben in der zweiten Hälfte des ersten Lebensstages und nur 3 hatten weniger als 12 Stunden gelebt. Bei den übrigen 180 Kindern mit letaler Pneumonie (s.Tab.8) war die Zahl mit klinischen Zeichen intrauteriner und postpartaler Asphyxie überraschend niedrig. Nach unseren morphologischen Befunden war eine wesentlich höhere Quote zu erwarten gewesen. Nur 59 mal (31%) war eine postpartale Asphyxie und 26 mal (13,7%) eine intrapartale Asphyxie angegeben, obwohl in den gleichen Kliniken die Diagnose einer intrapartalen und postpartalen Asphyxie bei Kindern mit intrakraniellen Blutungen sehr viel häufiger gestellt worden war.

Tab.8: Klinische Symptomatik bei Neugeborenen mit letaler Neugeborenenpneumonie nicht-hämorrhagischen Charakters

		Intermittierende Zyanose	Therapieresistente Zyanose	Apnoische Anfälle	Dyspnoe	Postpartale Asphyxie	Intrapartale Asphyxie
72 37,9%	Intermittierende Zyanose	6	--	30	37	28	7
33 17,4%	Therapieresistente Zyanose		1	15	15	11	6
75 39,5%	Apnoische Anfälle			12	30	23	10
74 38,9%	Dyspnoe				10	22	11
59 31,0%	Postpartale Asphyxie					5	12
26 13,7%	Intrapartale Asphyxie						2

Die der intrapartalen Fruchtwasseraspiration zugrunde liegende intrauterine Asphyxie ist demnach bei Neugeborenen mit letalen Pneumonien mittels konventioneller klinischer Methoden nicht in ausreichendem Maße erkennbar. Sie ist offenbar weniger stark ausgeprägt als bei den Kindern mit intrakraniellen Blutungen, so daß auch vielfach Atemstörungen unmittelbar post partum im Sinne der postpartalen Asphyxie vermißt werden. Nur die Heranziehung neuer Methoden zur Frühdiagnose und exakten Definition einer das Kind in utero und intra partum gefährdenden Situation kann daher einen entscheidenden Einfluß auf Prophylaxe und Therapie der letalen Neugeborenenpneumonie gewinnen. Dieser Weg ist mancherorts bereits mit Erfolg beschritten worden (SALING).

Für klinische Belange bemerkenswert ist die Art der bei diesen Kindern nachgewiesenen Cyanose. Erwartungsgemäß führt bei Kindern mit letaler Neugeborenenpneumonie die konventionelle Behandlung einer schweren respiratorischen Insuffizienz durch Diffusionsstörung der Atemgase häufiger zu einem vorübergehenden Erfolg als bei Kindern mit schwerer zentraler Atemregulationsstörung. Während die Zahl aller Kinder mit Cyanose unter den mit letaler Neugeborenenpneumonie 105 (55,3%) die gleiche Größenordnung aufwies wie die bei tödlichen intrakraniellen Blutungen (vgl. Tabelle 5: 111 = 58%), zeigte sich jedoch bei den ersteren eine wesentlich höhere Beteiligung der intermittierenden Cyanose (72 = 37,9%) auf Kosten der therapieresistenten (33 = 17,4%). Bei den Todesfällen an intrakranieller Blutung war lediglich 61 mal (31,9%) die intermittierende, dafür aber 50 mal (26,1%) die therapieresistente Form festgestellt worden (vgl. Tab. 5).

Anamnestische Angaben standen uns von 140 Kindern mit letalen Neugeborenenpneumonien (62,5%) zur Verfügung. 25 dieser Kinder (16,4%) waren spontan entbunden. Unter

den intrapartalen Komplikationen (s.Tab.9) war die Häufigkeit eines vorzeitigen Blasensprunges bemerkenswert, wie dies auch NAUJOKS und SCHWENZER, STAEMMLER, MIKLOS beobachten konnten. Auch Lageanomalien, Mehrlinge, vaginale Operation und Hausgeburten waren der Schädigung des Kindes häufig vorausgegangen.

Tab.9: Intrapartale Komplikationen bei Kindern mit letaler Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters

		Vorzeitiger Blasensprung	Vaginale Operation	Lageanomalie	Mehrling	sectio	hausgeurt	Langdauernde Geburt	Placenta praevia	Fieber der Mutter
26	Vorzeitiger									
18,6%	Blasensprung	<u>14</u>	1	3	--	3	--	3	--	4
16	Vaginale									
11,4%	Operation		<u>8</u>	7	1	1	1	1	--	--
15	Lageanomalie									
10,7%				<u>6</u>	1	1	2	1	--	--
14	Mehrling									
10,0%					<u>11</u>	1	1	--	--	--
14	Sectio									
10,0%						<u>4</u>	--	1	5	--
14	hausgeurt									
10,0%							<u>8</u>	1	--	--
8	Langdauernde									
5,8%	Geburt							<u>2</u>	--	2
7	Placenta									
5,0%	praevia								<u>2</u>	--
6	Fieber der									
4,3%	Mutter									<u>1</u>

Eine Aufgliederung der Pneumoniefälle nach ihren morphologischen Verhalten und Erörterungen über ihre Morphokinese war nicht Gegenstand unserer Untersuchung. In Uebereinstimmung mit Angaben aus der Literatur

handelte es sich auch bei unseren Pneumoniefällen vorwiegend um kanalikulär ausgebreitete Prozesse, dem Prototyp der "exogenen", "Aspirations"-Pneumonie. Die Frage nach einer jeweiligen Beteiligung des Intestinaltraktes wurde in unserem Material nicht untersucht. Bei dieser Art des Infektionsweges kann nach AMMICH u.a. auch eine interstitielle Form der Pneumonie in Erscheinung treten. Nach GLOGGENGLIESSER sollen solche Kinder im Gegensatz zu den mit einer Pneumonie vom Aspirations-typ zunächst einen lebensfrischen Eindruck machen und erst durch intermittierende Cyanose und Schnappatmung auffällig werden. Dieses Verhalten ist insofern verständlich, als die Einschränkung des peripheren Luftraumes in der Lunge dieser Kinder nicht unmittelbar, sondern sekundär über eine allmählich fortschreitende Alveolar-kompression zustande kommt. Früher wurde als Prototyp einer derartigen, teilweise in der Neugeborenenperiode zum Tode führenden interstitiellen Pneumonie eineluetische Erkrankung im Sinne einer connatalen Pneumonia alba angesehen. Eineluetische Infektion spielte in unserem Material nur bei 4 Kindern eine Rolle. Diese Fälle wurden unter dem Stichwort "Allgemeininfection" aufgeführt.

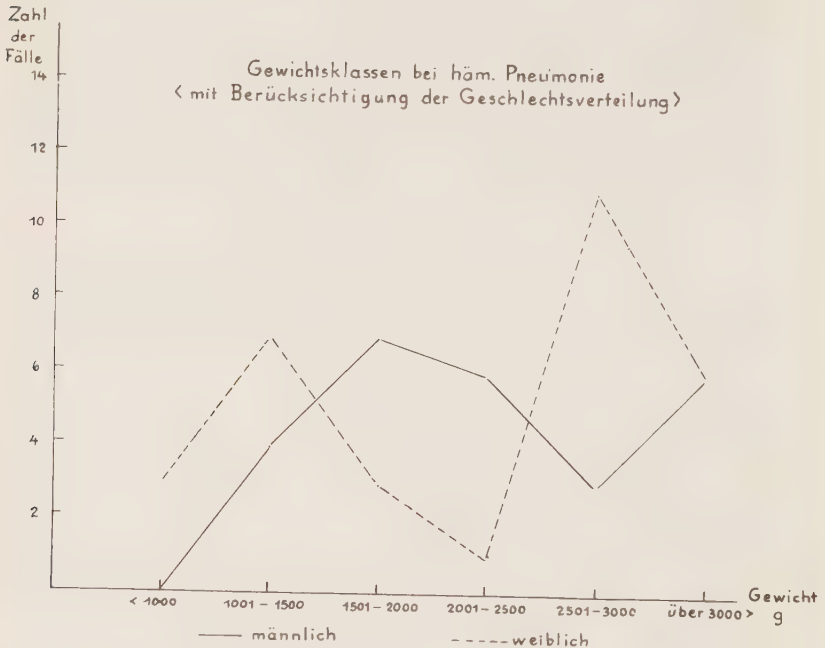
2. Hämorrhagische Neugeborenen-Pneumonie

Neugeborenentodesfälle mit massiver Blutanschoppung der Lungen, meist mit nur angedeuteter Emigration von Leukozyten an der terminalen Strombahn haben wir als eine nosologische Einheit zusammengefaßt.

86 Kinder (11,9% des Gesamtmaterials) waren mit einer hämorrhagischen Neugeborenenpneumonie behaftet. Unter diesen fanden sich relativ mehr reifere Kinder als in den anderen Schädigungsgruppen. 29 Neugeborene (33,7%) wogen über 2500 g. Diese Zahl steht im Gegensatz sowohl zu der im Gesamtmaterial (25%), als auch zu der in der Gruppe mit intrakraniellen Blutungen (18,5%) und der bei den Fällen mit nicht hämorrhagischer Pneumonie (28%). Interessanterweise galten diese Feststellungen jedoch streng genommen nur für das dominierende Kieler Untersuchungsgut mit einer Beteiligung von 25 Reifgeborenen (43%) unter 58 Fällen mit hämorrhagischer Neugeborenen-

Pneumonie (vgl. Abb. 2). Diese höhere Beteiligung von Reifgeborenen bezieht sich fast ausschließlich auf Neonati weiblichen Geschlechtes, die sich infolge einer zudem bestehenden Gynäkotropie der hämorrhagischen Neugeborenenpneumonie (46 Mädchen: 53,5%; 40 Knaben: 46,5%) so deutlich auswirken konnte. Diese Gynäkotropie bestand auch im Lübecker Untersuchungsgut.

Abb. 2:



Ueber die Hälfte der Kinder mit hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie überlebten den 2.Tag (vgl. Tab. 10). Dies ist in erster Linie ebenfalls auf den hohen Anteil von Reifgeborenen zurückzuführen, wie sich durch Vergleich

Unter den Komplikationen bei den übrigen 71 (82,6% ⁺) Todesfällen (vgl. Tab. 11) wurde am häufigsten (31 = 36,1%) Ikterus konstatiert. 13 dieser Kinder (15,1%) hatten einen schweren Ikterus. Dieses auffällige Zusammen- treffen tödlicher hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie mit Ikterus kennzeichnet in eindrucksvoller Weise einen ihrer wesentlichen pathogenetischen Hintergründe, nämlich eine hämorrhagische Diathese. Wichtig ist in diesem Zusammenhang unsere Feststellung, daß nur bei 1/5 dieser Fälle mit Ikterus (6 mal = 6,9%) eine fetale Erythroblastose bestand. Der Ikterus muß demnach überwiegend aus anderer Ursachen entstehen.

Ausgehend von der Tatsache, daß bei der postpartalen Erythrozytenkrise der Leber eine zentrale Entgiftungs- funktion zukommt, haben mehrere Autoren das Verhalten dieses Organes in der Neugeborenenperiode einer systematischen Untersuchung unterzogen (BENITEZ, EMERY, DIECKHOFF und THEILE, GRUENWALD). BENITEZ und GRUENWALD wiesen durch vergleichende Wägungen der physiologischen, durch die Rex-Cantlie-Linie getrennten, rechten und linken Leberteile eine postpartale Involution des linken nach. Diese erklärt sich durch den Fortfall einer in utero stattfindenden zusätzlichen Versorgung der linken Leberhälfte mit dem hocharterialisierten Nabel- venenblut. Zusätzliche, toxisch und hypoxämisch be- dingte postpartale Allgemeinschäden des Kindes werden sich demnach hinsichtlich ihrer Hepatotropie in erster Linie im Bereiche der linken Hälfte etablieren. EMERY, sowie GRUENWALD fanden sie in Form trüber Schwellung, Verfettung und disseminierter fokaler Nekrosen. Umge- kehrt wies EMERY bei pränatalen Schäden des Kindes hauptsächlich in dem physiologischer Weise schlechter mit Sauerstoff versorgten rechten Leberanteil derartige regressive Veränderungen, im wesentlichen Verfettung des Leberparenchyms und Blutungsherde nach. Die schlechtere Versorgung des rechten Leberteiles in utero hat zudem eine dextrolaterale Reifungsretardierung zur Folge, die sich am deutlichsten aus der stärkeren Be- teiligung dieses Leberabschnittes an der extramedullä- ren Blutbildung bei Frühgeborenen, umgekehrt

⁺) Diese und folgende Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl von Todesfällen mit hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie.

proportional ihres Reifegrades, ablesen läßt (EMERY). Nach den Literaturangaben führt bereits die physiologische Leberinvolution zu einer relativen Insuffizienz des Organes. Sie erreicht einen umso stärkeren Grad, je unreifer das Kind zur Welt kommt. Bei Leberüberbelastung leichteren Grades kann wahrscheinlich eine kompensatorische Konjugierung des Bilirubins durch die Glukoronyltransferase der Nieren und der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts stattfinden (DIECKHOFF und THEILE). Wird die Leber jedoch zusätzlich geschädigt, ist sie zudem ungenügend differenziert und kommt es schließlich durch die gleichzeitige Schädigung anderer Parenchyme zu einer Einschränkung der extrahepatischen Entgiftung, tritt Ikterus als klinisches Insuffizienzzeichen auf. Unsere Beobachtungen an Kindern mit Ikterus ohne Blutgruppeninkompatibilität am Gesamtmaterial (81) illustrieren dies (s.Tab.12).

Tab.12: Ikterus bei Neugeborenen Todesfällen (ohne Erythroblastose) 11,2% von 721

	<u>Ikterus neonatorum</u>	<u>Ikterus gravis</u>
Gesamt:	60	21
Frühgeborene:	43 71,7%	18 85,7%
Reifgeborene:	17 28,3%	3 14,3%

Die in der Neugeborenenperiode in Frage kommenden zusätzlichen Parenchymschäden, sowohl der Leber als auch an den übrigen Organen werden im allgemeinen durch eine Hypoxämie provoziert, und zwar sowohl im Rahmen von Respirationsstörungen als auch als Folge eines postpartalen Kollapssyndroms. Unter diesem Gesichtspunkt haben wir von den Todesfällen mit hämorrhagischen Neugeborenenpneumonie solche mit Ikterus ohne Erythroblastose (25), solche mit Fruchtwasser-Aspiration als alleinige Komplikation (7) und solche mit Aspiration bei gleichzeitiger intrakranieller Blutung (12) zusammengefaßt und sie als Todesfälle mit anatomischen Zeichen einer intrapartalen

und postpartalen Asphyxie mit gleichartig komplizierten Fällen aus anderen Gruppen verglichen. Während diese Kinder unter den Todesfällen mit hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie das große Kontingent von 51,1% (44 Kinder) ausmachen, betragen sie unter den Todesfällen mit Pneumonie nichthämorrhagischen Charakters 33% (74: 30,27,17), unter denen mit intrakraniellen Blutungen 39,4% (90: 34,56).

KEHRER hat erstmals auf eine Androtropie bei Neugeborenenikterus hingewiesen. SCHELLONG ermittelte durch systematische Blutuntersuchungen eine geringere Ausscheidungsfähigkeit der Leber für Bilirubin bei männlichen Neugeborenen. Unter unseren 81 Todesfällen mit Ikterus im Gesamtmaterial befanden sich zwar auch mehr, nämlich 46 (56,8%) Knaben, doch entspricht diese Relation genau der Geschlechtsverteilung im übrigen Untersuchungsgut. Um so bemerkenswerter ist die starke Gynäkotropie unserer Todesfälle mit hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie. Sie bezieht sich, im Gegensatz zu Mitteilungen von POTTER, vorwiegend auf reife Neugeborene ohne Ikterus. Ikterus gibt demnach nur bei Frühgeborenen und bei männlichen Reifgeborenen einen gewissen Hinweis auf die Gefahr einer letalen hämorrhagischen Neugeborenenpneumonie. Das hämolytische Schocksyndrom bei reifgeborenen Mädchen, ausgelöst durch postpartale Asphyxie, führt durchweg ohne Ikterus zu dieser letalen Komplikation. Die Annahme POTTERS, daß die massiven Blutmengen im Lungengewebe dieser Neugeborenen mütterlichen Ursprungs seien, konnten wir nicht bestätigen. Die fetale Erythroblastose spielt für die Entstehung der hämorrhagischen Neugeborenenpneumonie keine entscheidende Rolle. Nur 6 Kinder waren hieran erkrankt, bei 4 von ihnen fanden sich zusätzlich anatomische Zeichen der Asphyxie. Unter den anderen Gruppen wurden 4 bzw. 5 Kinder mit fetaler Erythroblastose ange-
troffen.

Dagegen ließ sich eine überdurchschnittliche Häufigkeit von connatalen Vitien als zusätzlicher hypoxiefördernder Faktor in den Vergleichsgruppen feststellen. Die Quote betrug bei der mit tödlicher hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie 15%, dagegen bei Kindern mit nichthämorrhagischer Pneumonie 12,5% und bei solchen mit intrakraniellen Blutungen nur 7%. Auch ein bakteriell-

toxischer Schaden kann eine Leberinsuffizienz auslösen. Wir fanden bei fast 21% der Kinder mit letaler hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie eine Allgemeininfektion, während sie in den beiden Vergleichsgruppen nur 12,5% bzw. 4,8% der Kinder betraf.

Ueber das klinische Verhalten der Kinder mit tödlicher Neugeborenenpneumonie erhielten wir in 10 Fällen keine Auskunft. Unter den übrigen 76 (88,4%) war 1 Frühgeborenes klinisch unauffällig geblieben. Die klinischen Symptome (s.Tab.13) decken sich im übrigen hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung weitgehend mit denen bei Todesfällen mit intrakraniellen Blutungen (vgl.Tab.5). Nur teilweise ist dies durch kombinierte Schädigung von Zentralnervensystem und Lungen zu erklären, so gehen z.B. apnoische Anfälle hierauf zurück.

Tab.13: Klinische Symptomatik bei Neugeborenen mit "Hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie".

		Apnoische Anfälle	Postpartale Asphyxie	Therapieresis- tente Zyanose	Intermittieren- de Zyanose	Dyspnoe	Intrapartale Asphyxie
36 47,4%	Apnoische Anfälle	4	16	8	12	10	3
34 44,7%	Postpartale Asphyxie		5	12	12	10	4
24 31,6%	Therapieresis- tente Zyanose			3	--	11	4
24 31,6%	Intermittieren- de Zyanose				3	9	1
24 31,6%	Dyspnoe					0	4
8 10,5%	Intrapartale Asphyxie						0

Die im Gegensatz zu den Todesfällen mit Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters in den beiden übrigen Gruppen gleichermaßen häufig auftretende Therapiere-sistenz der Cyanose wird nach unseren Untersuchungen in starkem Maße durch den Blutverlust ins Gewebe mitbedingt. Entsprechend der längeren Ueberlebenszeit und der höheren Reifegrade der Kinder mit hämorrhagischer Neugeborenen-pneumonie war die Beteiligung von Fällen mit klinisch nachweisbarer intrauteriner Asphyxie am geringsten. Zeichen postpartaler Asphyxie wurden erwartungsgemäß häu-fig angetroffen.

Anamnestische Angaben erhielten wir über 64 Kinder(74,4%) mit hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie. Davon waren 18 (28,1%) spontan geboren worden. Unter den Geburts-Komplikationen (s.Tab.14) standen diejenigen an erster Stelle, die als Ursache einer postpartalen Asphyxie in Frage kommen: Mehrling, Lageanomalie, vaginale Operation. Auch Hausgeburt, lange Geburtsdauer und Fieber unter der Geburt waren häufiger vermerkt.

Tab.14: Intrapartale Komplikationen bei Kindern mit
"Hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie".

[illegible]

In seltenen Fällen muß noch an die Möglichkeit einer hämorrhagischen Pneumonie auf der Grundlage einer medikamentösen Allergie gedacht werden (UNGAR). Wir verfügen über eine einschlägige Beobachtung.

S.Nr.7/61 (Moabit): Ein reifes, über 3000 g schweres Mädchen fiel klinisch durch lokale Oedeme, Ikterus neonatorum und postpartale Asphyxie auf. Da Verdacht auf Lues der Mutter bestand, erhielt das Kind 300 000 E Penicillin/die. Es entwickelte sich das Bild einer Penicillinallergie. Nach dem 5.Tag starb das Mädchen. Wir fanden neben einer hämorrhagischen Pneumonie und einer partiellen Atelektase bei der Obduktion sonst keine krankhaften Veränderungen.

Die Lunge stellt eines der wesentlichen Schockorgane dar. Bei anaphylaktischen Reaktionen kann es neben einer Kontraktion der glatten Muskulatur verschiedenorts auch zu erheblicher Vasodilatation in der Kreislauperipherie mit Permeabilitätsstörungen sowie zur Zytolyse kommen. Hierdurch werden gleichzeitig Proteasen freigesetzt und das fibrinolytische System (4.Phase der Gerinnung) aktiviert.

C. Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen

Bei der histologischen Untersuchung der Lungen unserer Neugeborenen fanden wir bei 260 Kindern (36,1%) pulmonale hyaline Membranen. In gleicher Häufigkeit wurde dieser Lungenbefund bei Neugeborenentodesfällen auch von anderen Autoren erhoben, so z.B. von POTTER und von CROSSE, BARTER und MADDISON (ca.40%), REUTTER (44,4%). Unsere Häufigkeitsangabe liegt jedoch erheblich über der von BLYSTAD (19%), HARNAES und TORP (25%), WADE-EVANS 1961 und 1962 (24 bzw.18,1%), KLOOS 1958 (27%), CLAIREAUX (29%), LATHAM (30,5%), NEWMAN und SUTHERLAND (1/3 ihrer Neugeborenentodesfälle). Eine noch höhere Anzahl wird von YLLPOE angegeben: Er fand pulmonale hyaline Membranen, allerdings in einem besonders kleinen Material, bei 50% der verstorbenen Neugeborenen.

221 der von uns untersuchten Kinder (85,0%) mit pulmonalen hyalinen Membranen wogen weniger als 2500 g. Im Untersuchungsgut von HARNAES und TORP waren 70%, von CLAIREAUX 80% und von KLOOS 1959 84% Frühgeborene. Bei Neugeborenen

mit einem Gewicht von unter 1000 g wurden pulmonale hyaline Membranen zwar selten angetroffen (vgl. auch CROSSE, CURTIS, KLOOS, KOBURG, THELEN und GOEBEL, LANDING, LATHAM), die Mitteilung POTTERS, daß bei diesen Kindern pulmonale hyaline Membranen nie zu beobachten seien, konnten wir jedoch nicht bestätigen (s. Tab. 15). Von allen Frühgeburten unseres Materials hatten 39% pulmonale hyaline Membranen. Ähnliche Zahlen wurden von anderen Autoren angegeben, z.B. von BRAUN 31,1%, MUELLER 42,4%, KEUTH 30%, von KLOOS innerhalb des Diihemerons 30%. Die von uns ausgewerteten Todesfälle von Reifgeborenen wiesen nur in 20% derartige Lungenveränderungen auf.

Tab.15: Reifegrad der Kinder mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen

bis 1000g	1001 -1250g	1251 -1500g	1501 -2000g	2001 -2500g	2501 -3000g	über 3000g
13	36	51	79	42	23	16
5,0%	13,8%	19,6%	30,5%	16,1%	8,8%	6,2%
Frühgeborene 221 = 85,0%				Reifgeborene 39 = 15,0%		

Die Geschlechtsrelation bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen entsprach mit 147 Knaben (56,5%): 113 Mädchen (43,5%) der des Gesamtmaterials, in Widerspruch zu den Hinweisen von CROSSE und von MUELLER auf eine besonders häufige Beteiligung von Neugeborenen männlichen Geschlechts.

Nur 32 (12,2%) Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen hatten das Diihemeron überlebt, 172 (66%) waren schon am ersten Lebenstag gestorben (vgl. Tab.16).

Tab.16: Absterbezeit der Kinder mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen

<u>-1Std.-2-6Std.-7-12Std.-13-24Std.-25-48Std. -3Tg.-4-7Tg.-8-10Tg.</u>								
5	44	55	68	53	12	12	8	
1,9%	16,9%	21,1%	26,1%	20,4%	4,6%	4,6%	3,0%	
Dihemeron 225 = 86,5%					(3 Fälle fehlen)			

Besonders groß war die Absterbegeschwindigkeit zwischen der 2. bis 12. Stunde, sie betrug 3,5% der Kinder in der Zeiteinheit. Relativ hoch war sie auch noch am 2. Halbtage, nämlich 2,3%/Std., sie war in diesen Lebensabschnitten, besonders zwischen der 7. und 12. Stunde höher als die Absterberate des Gesamtkollektivs. Auch BARTER und MADDISON geben an, daß die Mehrzahl ihrer Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen in den ersten 16 Stunden verstarben, über 50% der von SINAPIUS sowie SNYDER untersuchten Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen waren innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben, CROSSE beobachtete den Eintritt des Todes bei 90% dieser Kinder innerhalb des Dihemerons.

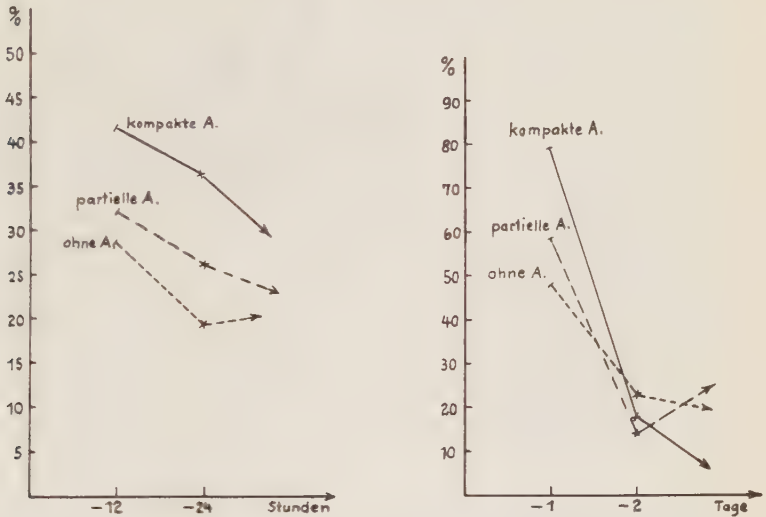
Pulmonale hyaline Membranen entstehen als membranartige Gerinnungsprodukte an der Atemmembran der Ductus alveolares, teilweise auch der angrenzenden Alveolen und der Bronchioli respiratorii (Übersicht s. bei KLOOS 1959; s. auch BOSS und CRAIG 1962 u. a.). Hierdurch kommt es häufig zur Occlusion der davon betroffenen peripheren muskelfreien Lungenabschnitte (vgl. auch SINAPIUS 1960, KOBURG und Mitarb. 1962). Dabei ist eine Zunahme des Elastizitätswiderstandes der Lunge zu erwarten, wie von JAMES, sowie von GRIBETZ u. Mitarb. experimentell nachgewiesen worden ist. Ferner entwickeln sich nach den Ergebnissen fortlaufender röntgenologischer Kontrollen von GOLDBERG nach primärer Lungenentfaltung bereits in den ersten Lebensstunden Atelektasen. Ihr Beginn läßt sich in Form feindisseminierter reticulogranulärer Herde darstellen. Nach voller Entwicklung einer derartigen kompakten Resorptionsatelektase kommt es zu einer erheblichen Reduktion der Atemfläche. Ihre kritische Grenze wird jedoch bei reifen Neugeborenen nur selten

unterschriften, da $1/6$ der physiologischen Resorptionsfläche zur Atmung ausreicht (MINKOWSKI). Wesentlich größer ist die Gefahr bei Frühgeborenen infolge der Unreife ihres Lungengewebes, die sich hauptsächlich auf den Lungenmantel bezieht. Die für die Atemarbeit der Frühgeborenen praevalierenden Ductus alveolares machen allein lediglich $1/4$ der Atemfläche der Lunge eines Reifgeborenen aus (KOEGL). Bei Frühgeborenen kann daher unter Umständen die Blockierung der Ductus mit hyalinen Membranen allein den Tod des Kindes zur Folge haben. Die Beobachtungen von KOBURG u. Mitarb. an der Lunge von Todesfällen unreifer Neugeborener mit pulmonalen hyalinen Membranen ohne Atelektasen beweisen dies.

Als Todesursache bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen sind jedoch außer diesen, zur respiratorischen Insuffizienz führenden Lungenveränderungen mit ihren metabolischen Folgen auch noch konsekutive Störungen der Lungendurchblutung zu berücksichtigen, die sich wegen der Labilität des Neugeborenenkreislaufes in der postpartalen Umstellungsphase relativ leicht entwickeln (Übersicht s. bei KLOOS und WULF 1962). Daraus resultierende Perfusionsstörungen der Neugeborenenlunge beschleunigen die letale Wirkung einer globalen Ateminsuffizienz, so daß die hohe Absterberate der Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen insbesondere der Frühgeborenen im Laufe des ersten Lebenstages nicht überraschen kann.

Aus dem gleichen Grunde werden auch die Fröhrtodesfälle bei Neugeborenenpneumonie verständlich, die, wie oben dargelegt, durch eine Kombination mit pulmonalen hyalinen Membranen bedingt sind (vgl. Abb. 1). Die Absterbekurve der Kinder mit einer Einschränkung der Atemfläche durch pulmonale hyaline Membranen zusammen mit Resorptionsatelektasen zeigte den gleichen hohen Gipfel innerhalb der ersten 12 Lebensstunden. Dagegen war bei den Fällen mit partieller Atelektase oder ohne zusätzliche Einschränkung der Atemfläche diese Prävalenz weniger bzw. gar nicht ausgeprägt (vgl. Abb. 3).

Abb.3 Absterbezeit bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen bei Bestehen einer kompakten Atelektase auch partiellen A. und keiner Atelektase



28 Kinder (10,8%) mit pulmonalen hyalinen Membranen ließen keinerlei sonstige anatomische Lungenveränderungen oder extrapulmonale Komplikationen erkennen. Bemerkenswerterweise befanden sich unter diesen Kindern keine Frühgeburten unter 1000 g Geburtsgewicht. Die übrigen Gewichtsklassen waren ungefähr in gleicher Relation vertreten wie im Gesamtkollektiv; auch der Anteil von Kindern mit dichtem Membranenbefall der Lungen war innerhalb dieser Gruppe ohne Komplikationen ebenso häufig wie im gesamten Untersuchungsgut (16: 12= 137 : 119). Ueber die komplikativen Veränderungen bei den übrigen 232 Kindern gibt die Tabelle 17 Aufschluß.

Tab.17: Komplikationen und konkurrierende Todesursachen bei Todesfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen

		Kompakte Atelektase	Intrakranielle Blutung	Pneumonie (nicht- hämorrhagisch)	hämorrhagische Pneumonie	Geringe Frucht- wasserrespiration	Massive Frucht- wasserrespiration	Ikterus	Mißbildungen ohne Vit.cordis	Vitium cordis	Allgemein- infektion
167	Kompakte										
64,2%	Atelektase	67	56	32	8	18	1	15	13	7	3
88	Intrakranielle										
33,8%	Blutung		17	20	2	7	2	13	4	2	2
58	Pneumonie (nicht-										
22,3%	hämorrhagisch)			4	--	12	2	9	3	2	5
14	hämorrhagische										
5,4%	Pneumonie				2	1	--	2	1	2	1
35	Geringe Frucht-										
13,5%	wasserrespiration					2	--	3	2	1	1
5	Massive Frucht-										
1,9%	wasserrespiration						0	2	1	1	1
26	Ikterus										
9,6%								1	3	2	--
18	Mißbildungen										
6,9%	ohne Vit.cordis								4	--	--
10	Vitium cordis										
3,8%										0	--
8	Allgemein-										
3,1%	infektion										0

Kompakte Atelektasen als häufiger Zusatzbefund in der Lunge, nämlich bei 64,2% der Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen, erklärt sich aus dem bereits gekennzeichneten Wesen und der gesetzmäßigen Lokalisation der Gerinnungsprodukte. Das große Kontingent von Neugeborentodesfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen allein oder zusammen mit kompakten Lungenatelektasen (95: 36,3%) spricht für die nosologische Selbständigkeit dieses Prozesses.

In weit höherem Maße als bei den übrigen Schädigungs-

gruppen, nämlich in 51,9%, konnten wir bei unseren Neugeborenen-todesfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen anatomische Zeichen einer intrauterinen Asphyxie nachweisen. 53 Kinder zeigten eine Pneumonie ohne Allgemeininfektion, 25 eine Fruchtwasser-aspiration, fast ausschließlich geringen Grades ohne Pneumonie; bei 57 weiteren Kindern bestanden intrakranielle Blutungen (ohne Pneumonie und Fruchtwasser-aspiration). In der Pneumoniegruppe war dies nur in 36%, bei Kindern mit hämorrhagischer Neugeborenen-pneumonie in 20,8% der Fall gewesen.

Zeichen einer vorausgegangenen postpartalen Asphyxie fanden wir dagegen selten (5% : 12 mal hämorrhagische Pneumonie ohne Fruchtwasser-aspiration und Allgemeininfektion und 1 mal Ikterus als alleinige Komplikation), doch liegt das Gesamtkontingent von Todesfällen mit intrauteriner und postpartaler Asphyxie bei Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen weit höher (56,9%) als das bei den Vergleichsgruppen (33%; 39,4%; 51,1%).

Die relativ geringe Anzahl von Ikterusfällen (unter ihnen befand sich nur ein Reifgeborenes mit hämolytischer Fetose, es starb innerhalb von 6 Stunden an Ikterus gravis) darf nicht als schlüssiger Hinweis für die Seltenheit von Leberschäden durch postpartale Asphyxie bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen aufgefaßt werden. Ikterus neonatorum entwickelt sich nach SCHMOEGER nur selten am ersten Lebenstag, in einer Zeitspanne, die lediglich von höchstens $\frac{1}{3}$ der Kinder, insbesondere Frühgeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen überlebt wurde. Dementsprechend zeigte die Absterbekurve der mit Ikterus (ohne Erythroblastose) komplizierten Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen ein anderes Verhalten: 72% der Kinder starben ab 2. Lebenstag, 56% hatten das Dihemeron überlebt. Für die mit hämorrhagischer Pneumonie komplizierten Todesfälle gelten ähnliche, zum Gesamtkollektiv differente Absterbezeiten. Es ist demnach nicht ausgeschlossen, daß bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen noch häufiger eine postpartale Asphyxie vorlag, als wir sie aus den vorliegenden anatomischen Befunden erschließen können. Weitere Aufklärung darüber dürften systematische Leberuntersuchungen nach dem Vorbild von BENITEZ,

GRUENWALD, EMERY u.a. erbringen. Wir hatten im Berliner Material nur 28 Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen, darunter 27 mit Leberuntersuchungen zur Verfügung; 16 (ca.60%) zeigten in der Leber anatomische Zeichen von schwerer intra- und postpartaler Asphyxie.

Unsere histologischen Untersuchungen hatten gezeigt, daß pneumonische Veränderungen und pulmonale hyaline Membranen zumindest bei den im Dihemeron verstorbenen (87,8%) Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen entgegen der Auffassung von WADE-EVANS unabhängig voneinander bestehende nosologisch selbständige Prozesse darstellen. Auch ließen sich keine Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß die alte These des exogenen Ursprungs der pulmonalen hyalinen Membranen im Sinne von "Vernixmembranen" zu Recht bestehe (FARBER, WILSON u.a.). Hierfür ist auch die auffallend geringe Anzahl von Todesfällen mit massiver Fruchtwasseraspiration in die Lunge im Gegensatz zu ihrem weitaus höheren Anteil in anderen Gruppen bezeichnend. Durch zahlreiche histologische, elektronenoptische und histochemische Untersuchungen zur Morphogenese der pulmonalen hyalinen Membranen (Übersicht s.KLOOS 1959, KLOOS u.WULF 1962) wurde die Fragwürdigkeit dieser Vorstellung dargelegt, PIPER und KLEPPE haben sie durch die Beobachtung von pulmonalen hyalinen Membranen in einer isolierten Nebenlunge vollständig widerlegt.

Ausweislich unserer Befunde spielen primäre Kreislaufstörungen oder Allgemeininfektionen für die Entstehung der pulmonalen hyalinen Membranen ebensowenig eine Rolle (vgl.Tab.16: Keine Syntropie ohne weitere Komplikationen).

Die Häufigkeit der intrakraniellen Blutungen (33,8%) bei unseren Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen spricht im Zusammenhang mit experimentellen Untersuchungen (MEESSEN, DE und ANDERSON, KLOOS, MALORNY und WULF, Übersicht s.KLOOS u.WULF 1962) für die Bedeutung von Atemregulationsstörungen für die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen.

Die Entstehung der Gerinnungsprodukte in der Lunge von Neugeborenen mit ihrer besonderen Bedeutung für den Tod von Frühgeborenen wurde von WEINER, REID und ROBBY sowie von LIEBERMAN auf eine hypothetische Störung der 1. Gerinnungsphase bei diesen Kindern zurückgeführt. LIEBERMAN sieht in der Abwesenheit eines fibrinolytischen Gewebsprotektors der Lunge die Ursache für ein

Uebergewicht von gerinnungsfördernden Fermenten an der Oberfläche des peripheren Luftraumes, demzufolge eine Disposition zur Bildung von pulmonalen hyalinen Membranen bei Permeabilitätsstörungen der peripheren Lungenstrombahn resultiert.

Unter unseren Neugeborenentodesfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen befanden sich jedoch 37 Kinder (14,2%) mit Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, darunter 1 Reifgeborenes mit Ikterus gravis bei fetaler Erythroblastose, 5 mit Ikterus gravis ohne Blutgruppen-Unverträglichkeit, 17 mit Ikterus neonatorum, 11 mit hämorrhagischer Pneumonie und 3 Kinder, die die letzten beiden Komplikationen gemeinsam aufwiesen. Die meisten (23 = 62%) dieser Kinder starben erst am 2. Lebenstag oder noch später, obwohl sonst 2/3 der Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen schon innerhalb der ersten 24 Stunden post partum starben. Eine asphyktisch bedingte hepatogene hämorrhagische Diathese des Neugeborenen weist, wie oben erläutert, im allgemeinen eine Latenz von 1 - 2 Tagen auf. Wir können daher aus unserem Material keine Schlüsse ziehen, die der Klärung des Problems, ob für die Entstehung von pulmonalen hyalinen Membranen diese Störung im Gerinnungssystem erforderlich ist, dienen. KLOOS und LIBAL haben bei ihren Untersuchungen am Lungengewebe von Neugeborenentodesfällen mittels der Plattenmethode nach ASTRUP und MUELLERTZ auch bei Anwesenheit von pulmonalen hyalinen Membranen keinen Mangel an fibrinolytischen Potential feststellen können.

Ueber die klinische Symptomatik erhielten wir von 239 Kindern (91,9%) mit letalen hyalinen Membranen verwertbare Angaben. 14 Kinder (5,4%) waren klinisch unauffällig, 5 davon starben bereits innerhalb von 6 Stunden; 3 dieser Kinder hatten jedoch das Dihemeron überlebt. Diese Symptomlosigkeit ist um so bemerkenswerter, als alle Kinder komplikative anatomische Veränderungen

aufwiesen. 7 zeigten kompakte Atelektasen, 4 intrakranielle Blutungen -davon einmal kombiniert mit einer Pneumonie-, 3 eine Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters. Nur bei den früh verstorbenen Kindern sind Beobachtungsmängel nicht auszuschließen, z.B. während der Durchführung eines Krankentransportes. Die klinischen Krankheitszeichen von 225 Kindern sind in Tabelle 18 ⁺⁾ aufgeschlüsselt.

Tab.18: Klinische Symptomatik bei Neugeborenen mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen

		Dyspnoe	Intermittierende Zyanose	Therapieresistente Zyanose	Postpartale Asphyxie	Apnoische Anfälle	Intrapartale Asphyxie
124	Dyspnoe						
51,9%		5	55	40	45	48	17
88	Intermittierende Zyanose		5	--	33	42	11
36,8%							
68	Therapieresistente Zyanose			3	25	30	12
28,5%							
96	Postpartale Asphyxie				2	37	16
40,2%							
96	Apnoische Anfälle					8	15
40,2%							
33	Intrapartale Asphyxie						3
13,9%							

⁺⁾ Alle Prozentzahlen ohne besondere Erläuterung beziehen sich im Folgenden auf 239 Kinder.

Symptome einer der für die Entstehung von pulmonalen hyalinen Membranen wesentlich verantwortlichen Grundstörungen, der intrauterinen und postpartalen Asphyxie wurden 33mal, bzw. 96mal registriert; insgesamt waren 113 Kinder (47,2%) betroffen. Im Gegensatz zu den übrigen Untersuchungsgruppen bestand bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen ein stärkerer quantitativer Unterschied zwischen klinischen und anatomischen Asphyxiezeichen. Besonders groß war die Diskrepanz bei einem Vergleich der einzelnen Asphyxiearten. Wie oben dargelegt, geben in der Absterbegeschwindigkeit begründete methodische Mängel bei der Erschließung einer postpartalen Asphyxie am anatomischen Material eine hinreichende Erklärung für die klinischerseits wesentlich häufiger (40,2%) festgestellten Atemstörungen. Umgekehrt muß die Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose einer intrauterinen Asphyxie bei diesen Kindern bezweifelt werden (vgl. Kap. B 1). Nach REUTTER sollen die Kinder meist asphyktisch geboren werden. Bei 54,5% der Kinder mit klinisch diagnostizierter intrauteriner Asphyxie wurden intrakranielle Blutungen nachgewiesen. Es handelte sich also durchweg um Kinder mit besonders schwerer Schädigung unter der Geburt.

An erster Stelle der konsekutiven Krankheitszeichen der Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen stand die Cyanose (65,3%). Die Häufigkeit dieses Symptomes wird allenfalls von den Kindern mit hämorrhagischer Pneumonie erreicht (Gruppe A: 58%, B 1: 55,3%, B 2: 63,2%), doch überwiegt bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen aus den oben erörterten Gründen (Kap. B 2) erwartungsgemäß die intermittierende Form. Charakteristisch war ferner die Häufigkeit von Atemstörungen im Sinne der Dyspnoe mit ca. 52% (gegenüber Gruppe A: 41%, B 1: 39%, B 2: 31,2%) sowie der substernalen und intercostalen Retraktionen mit 18,4%. Bei ca. 3/4

dieser Kinder war das Epigastrium betroffen. Dyspnoe bei Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen wird häufig durch lautes Stöhnen und Krächzen als besonders markant empfunden. Dies traf auch für $\frac{3}{4}$ unserer durch Dyspnoe klinisch auffälligen Kinder zu. H.MUELLER bezeichnet "Ziehen der Atmung" mit deutlich hörbarem Expirium geradezu als "Leitsymptom" für pulmonale hyaline Membranen. SCHAFFER registrierte Dyspnoe nur in 25% (von 108 Kindern); seine Angaben beziehen sich allerdings nur auf Fälle mit unmittelbar post partum auftretenden Ventilationsstörungen. Nach LATHAM sollen Dyspnoe und Retraktionen nur bei ca. $\frac{1}{3}$ der Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen deutlich auftreten; $\frac{1}{4}$ der von ihm untersuchten Kinder war unauffällig. In unserem Material bestanden Atemstörungen bei 139 Kindern (58,1%). Auffallend häufig - nämlich 76mal (36%) - war eine Kombination der für Ventilations- und Diffusionsstörungen typischen Symptome angegeben. Auf diesen speziell für Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen zutreffenden Symptomenkomplex hat auch CANET hingewiesen, während die Prävalenz der Symptome "Cyanose" und "Dyspnoe" gegenüber der Symptomatik anderer Neugeborenenbeschäden auch von vielen anderen Autoren angegeben wird, so z.B. von BUCKINGHAM und SOMMERS, CROSSE, GRAHAM und WILSON, JAMES, NEWMAN und SUTHERLAND, PARMELEE, SCHAFFER, SMITH.

Bei 51 Kindern mit dem Symptom "Cyanose" (ohne Dyspnoe und Retraktion) fanden wir 24mal (47%) massenhaft hyaline Membranen in der Lunge; bei 76 Kindern mit der Symptombkombination "Cyanose und Dyspnoe oder Retraktion" war dies 45mal (bereits in 59%) der Fall; das bei 22 Kindern schließlich angetroffene volle Syndrom ließ sich sogar 17mal (77% !) auf einen massenhaften Membranbefall beziehen. Diese Ergebnisse sprechen unseres Erachtens im Widerspruch zu SINAPIUS für eine weitgehend

spezifische Relevanz zwischen pulmonalen hyalinen Membranen und dem erörterten klinischen Symptomenkomplex.

Relativ groß war die Zahl der Kinder (65) mit Unterkühlung. Ihre Häufigkeit von 27,2% in der Gruppe mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen übertraf sogar die bei Kindern mit intrakraniellen Blutungen, obwohl nur 1/5 der Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen gleichzeitig intrakranielle Blutungen aufgewiesen hatte. Auf eine speziell temperatursenkende Wirkung der Kohlensäure hat auf Grund experimenteller Studien BLUM hingewiesen. Auf die besondere Bedeutung der Hyperkapnie für die Entwicklung pulmonaler hyaliner Membranen wurde oben hingewiesen.- Apnoische Anfälle wurden ebenso häufig wie in den anderen Schädigungsgruppen registriert. Zu ihrer pathogenetischen Analyse fehlen uns weitere Bezugswerte, insbesondere Angaben über ihr zeitliches Auftreten.

Anamnestische Angaben hatten wir von 201 (67,3%) Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen erhalten. Hiervon waren 32 (15,9%) spontan geboren worden. Unter den intrapartalen Komplikationen standen diejenigen an erster Stelle, welche als Ursache einer intra- oder postpartalen Asphyxie am ehesten in Frage kommen, nämlich Mehrling, Lageanomalie, Sectio und vaginale Operation (s.Tab.19) ⁺⁾ .

⁺⁾ Die prozentualen Angaben beziehen sich auf 201 Todesfälle.

Tab.19: Intrapartale Komplikationen bei Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen

		Mehrling	Lageanomalie	Sectio	Vaginale Operation	Vorzeitiger Blasensprung	Placenta praevia	Hausgeburt	Langdauernde Geburt	Fieber der Mutter
41	Mehrling									
20,4%		<u>24</u>	7	1	5	2	1	3	--	1
37	Lageanomalie									
18,4%			<u>6</u>	4	18	6	3	3	3	1
30	Sectio									
14,9%				2	--	1	15	--	1	--
23	Vaginale Operation									
11,4%					3	5	2	--	2	4
22	Vorzeitiger Blasensprung									
10,9%						<u>6</u>	--	2	3	4
21	Placenta praevia									
10,4%							<u>1</u>	--	2	1
20	Hausgeburt									
10,0%								<u>10</u>	1	1
16	Langdauernde Geburt									
7,9%									2	1
14	Fieber der Mutter									
6,9%										2

Außer diesen 4 und den weiteren 5 in Tabelle 19 aufgeführten Komplikationsarten haben wir noch zahlreiche andere auf ihre pathogenetischen Beziehungen zum Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom hin geprüft. Dabei ließen sich keine weiteren Eigenarten eines inneren Zusammenhanges ermitteln. Die Relativzahl (84%) der Kinder mit Geburtsstörungen überhaupt lag der hohen Quote im Kollektiv mit intrakraniellen Blutungen (91%) am nächsten. Für die Sectiofälle schienen uns die zur Operation Anlaß gebenden Störungen des Geburtsverlaufes maßgeblicher für die Provokation asphyktischer Zustände bei Neugeborenen zu sein, als die Art der Operation. Dieserhalb und wegen der geringen Anzahl von Schnittentbindungen unter den Kindern mit letalen pulmonalen hyalinen Membranen (15%) möchten wir vorschlagen, die Bezeichnung "Sectio-Caesarian-Syndrome" für das klinische Bild bei Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen fallen zu lassen. Auch eine Bevorzugung von Kindern diabetischer Mütter haben wir vermißt.

IV. Allgemeine Gesichtspunkte zur Pathogenese und klinischen Diagnostik letaler Neugeborenen-schäden

Der Uebergang zwischen intrauteriner Entwicklung, einem "biologischen Parasitismus" (IRVING), zu selbständigem Leben führt beim menschlichen Neugeborenen mit seinen werdenden Funktionen zu einer plötzlich einsetzenden starken Belastung einiger lebenswichtiger Organe und Regulationssysteme. Dies gilt insbesondere für den Respirationstrakt. Das infolge der starken Stoffwechselaktivität des Neugeborenen gegenüber dem Erwachsenen relativ auf das Doppelte gesteigerte Minutenvolumen der Atmung erfordert, erst recht wegen des relativ geringen Respirationsvolumens, von Anfang an eine erheblich verstärkte Atemarbeit, die nur wenig zusätzliche Belastungen verträgt. Respirationsstörungen können allerdings teilweise durch die größere Unempfindlichkeit des Neugeborenen gegenüber Sauerstoffmangel vor allem durch Stoffwechselumstellung mit vermehrter anaerober Glykolyse ausgeglichen werden. Atemfrequenzsteigerung und insbesondere Atemvolumenvermehrung sind dagegen kaum möglich. Für Frühgeborene bis herab zu einem Geburtsgewicht von 1250 g ergeben sich nach SMITH für die Atemarbeit keine wesentlichen anderen Gesichtspunkte, allerdings ist bei ihnen die Funktion der zentralen Atemregulation mehr gefährdet (PEIPER).

Komplikationen des Geburtsablaufes, gleich welcher Genese führen in erster Linie zu Schäden im Bereiche des Respirationstraktes und zur Störung der zentralen Atemregulation. Daher finden sich bei Neugeborenentodesfällen meist auch schwerwiegende Veränderungen an Lungen und im Schädelinneren.

Wir fanden bei 82,6% der von uns ausgewerteten 721 Todesfällen, nämlich bei 596 Kindern schwere Lungenveränderungen als unmittelbare Todesursache, davon

260mal	(36,1%)	das PHM-Syndrom
138mal	(19,1%)	Pneumonie nichthämorrhagischen Charakters
65mal	(9,1%)	Hämorrhagische Neugeborenenpneumonie
95mal	(13,1%)	Kompakte Atelektase der Lungen (ohne Pneumonie und PHM)
38mal	(5,3%)	Massive Fruchtwasseraspiration in den Lungen (ohne weitere Lungenveränderungen).

Diese Veränderungen treten teilweise als Komplikationen übergeordneter zentral-nervöser Alterationen auf. Sie sind dann therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen, wären jedoch wie einige klinische Untersuchungsergebnisse zeigen, durch geeignete geburtshilfliche Maßnahmen vielfach zu verhindern (G.MARTIUS, NAUJOKS und SCHWENZER).

Die Vorstellung, daß intrakranielle Blutungen durchweg geburtstraumatischen Ursprunges seien, bedarf einer grundlegenden Revision. Nach den Untersuchungen von GOERTTLER, HAUPT, SALOMONSEN, WILLI verdanken sie zu einem Teil nicht nur ihre Entstehung, sondern vor allem ihre lebensgefährdende Progredienz einer postpartal durch Lungenkomplikationen protrahierten Gasaustauschstörung. Ein entscheidender Faktor für die Bekämpfung des Neugeborenentodes liegt somit in der rechtzeitigen Erkennung dieser Lungenkomplikationen nach transitorischer Asphyxie mit dem Ziel, eine Einschränkung der schon physiologischerweise voll ausgelasteten Atemfläche des Neugeborenen zu verhindern.

Die von uns durchgeführte nosologische Gliederung der letalen Lungenveränderungen bei Neugeborenen soll als Grundlage hierzu dienen. Sie berücksichtigt die Wesensverschiedenheit der bei den einzelnen Formen der

Lungenveränderungen zusätzlich entscheidend wirksam werdenden pathogenetischen Faktoren, deren Verhütung und therapeutische Beeinflussung differente Maßnahmen erforderlich machen. So stellt sich das PHM-Syndrom als Manifestation einer Neugeborenenkoagulopathie, die Neugeborenenpneumonie als Folge einer Infektion dar, während die hämorrhagische Neugeborenenpneumonie eine hämorrhagische Diathese zur Voraussetzung hat. Für die beiden übrigen Schädigungsarten: "Kompakte Atelektase" und "Massive Fruchtwasseraspiration" kommen, soweit bisher ersichtlich, außer der Asphyxie als Grundstörung keine zusätzlichen pathogenetischen Faktoren in Betracht. Ihre Unterscheidung hat jedoch ebenfalls therapeutische Konsequenzen. Dabei ist von Interesse, daß lediglich bei 1/7 der Todesfälle mit kompakten Atelektasen zusätzlich Zeichen einer massiven Fruchtwasseraspiration in der Lunge auffindbar waren.

Bei 125 Kindern (17,4%) ohne schwerwiegende Lungenveränderungen fanden wir

42mal	(5,8 %)	Intrakranielle Blutungen
18mal	(2,5 %)	Mißbildungen ohne Vitium cordis
11mal	(1,5 %)	Vitium cordis
10mal	(1,4 %)	Erythroblastose, Ikterus gravis, Hydrops
7mal	(0,9 %)	Allgemeininfection
1mal	(0,14%)	Encephalopathia toxoplasmotica
1mal	(0,14%)	Hämorrhagische erosive Gastritis

Es wird sich in der Zukunft erweisen müssen, inwiefern bei idealen Geburtsbedingungen durch Ausschaltung der zur Asphyxie führenden Schädigung des Neugeborenen weniger mechanische Läsionen der intracerebralen Gefäße in Erscheinung treten. Fast 2/3 dieser Kinder wurden unter Bedingungen geboren, die einer schweren Asphyxie Vorschub leisten. 4 Kinder wurden durch Sectio caesarea entbunden.

Für differentialdiagnostische Erwägungen ist die Feststellung von Bedeutung, daß die (60) Todesfälle mit Vitium connatale anatomisch durchweg schwere Folgen intrauteriner und postpartaler Asphyxie aufwiesen; von 11 Kindern ohne entsprechendes anatomisches Substrat boten 7 klinische Zeichen der Asphyxie. Kinder mit anderen Mißbildungen ohne weitere Komplikationen waren zur Hälfte innerhalb der ersten Lebensstunden gestorben; klinischerseits wurden bei ihnen nur selten asphyktische Zustände bemerkt. Bei 35 (4,9%) Kindern fanden sich bei der Obduktion keine anatomischen Veränderungen, die den Funktionsausfall lebenswichtiger Organe im geläufigen Sinne erklären. Histologisch wies das Lungengewebe bei 2/3 dieser Todesfälle eine Dystelektase (ENGELS) auf. 12 Kinder wogen bei der Geburt weniger als 1000 g, 3 sogar nicht einmal 750 g. Unter den übrigen 23 Todesfällen befanden sich 17 Frühgeborene und 2 Riesen Kinder. Die Mutter eines der hierzu gehörenden reifen Kinder war halb entbunden mit Beckenendlage in die Klinik eingeliefert worden. 3 der Neugeborenen wiesen bei der Aufnahme in die Klinik eine besonders starke Unterkühlung auf. 18 Kinder waren innerhalb der ersten Lebensstunden, 10 weitere am ersten Lebenstag gestorben. Klinisch wurde stets intrauterine oder postpartale Asphyxie festgestellt. Häufig bestand eine besonders schwere Dyspnoe, die an das Bestehen eines PHM-Syndromes denken ließ.

Bei solchen Todesfällen wird bislang häufig als Todesursache "Lebensschwäche" angegeben. OREL (zit. bei BRAUN) propagiert noch 1960 den Begriff der "Lebensschwäche" als Todesursache von reifen Neugeborenen, bei denen schwerwiegende pathologisch-anatomische Veränderungen vermißt wurden. Diese Vorstellung entbehrt jeder wissenschaftlichen Grundlage. In Pathologischen Instituten, die eine subtile Diagnostik an der Leiche von Neugeborenen betreiben, ist die Zahl von Neugeborenen-todesfällen ohne erkennbare anatomische Ursache gering, bei ESSBACH betrug sie 2,2% (unklare Todes-

ursachen und Unterkühlung), unter den hier besprochenen 35 Kindern befanden sich lediglich 3 aus dem Pathologischen Institut Berlin Moabit, alle mit einem Geburtsgewicht zwischen 750-1000 g.

Jedes Frühgeborene besitzt einen Grad von Lebensschwäche. Diese ist in erster Linie an die Labilität der zentralen Atemregulation, der Temperaturregulation und an die Unreife des Lungengewebes gebunden. Für die Lebensfähigkeit dieser Kinder sind jedoch ihre Aufzuchtbedingungen entscheidend. Mittels moderner Methoden gelingt es in zunehmendem Maße, das Mißverhältnis zwischen dem Leistungsvermögen des frühgeborenen Kindes und den Anforderungen des extrauterinen Lebens (THOMAS, zit. bei NOACK und OPITZ) zu kompensieren. Den Bestrebungen der modernen Paediatric ist durch die lapidare Feststellung eines physiologischen Zustandes nicht gedient. Es fragt sich, welche Faktoren für den "Zerfall des Atemzentrums" (PEIPER) bei diesen Todesfällen, -gegebenenfalls in stufenförmigen Abbau oder mit Blockbildung zwischen periodischen und Schnappatemzentrum bis zur Schluckatmung jeweils verantwortlich sind. Neue Erkenntnisse, die auch den weiteren Ausbau der Frühgeburtenaufzucht dienen, sind am ehesten von systematischen Blutgasanalysen mittels Mikromethoden zu erwarten.

Für klinische Belange, als Grundlage für Prophylaxe, Frühtherapie und Prognose, schien uns eine Aufschlüsselung der wesentlichen Ursachen des Neugeborenentodes bei unterschiedlichem Reifegrad der Kinder von Wert (s.Tab.20).

Tab.20: Die wichtigsten anatomischen Organveränderungen bei Todesfällen von Neugeborenen verschiedener Reifeklassen

Geburts- gewicht			- 1,000 g			1,001 - 1,500 "			Über 1,500 "		
Total			92	%		452	%		177	%	
Pneum.	28	30.4			P.H.	208	46.0		Pneum.	63	35.6
i.c.bl.	24	26.1			i.c.bl.	155	34.3		i.c.bl.	49	27.7
Komp.A.	18	19.6			Pneum.	131	28.9		P.H.	39	22.0
P.H.	13	14.1			h.Pneum.	51	11.2		Vit.cord.	34	19.2
h.Pneum.	4	4.3			Komp.A.	43	9.5		h.Pneum.	29	16.4
Vit.cord.	2	2.1			Vit.cord.	39	8.6		Komp.A.	4	2.3
Asphyxie ⁺)	12	13.1			Asphyxie ⁺)	17	3.7		Asphyxie ⁺)	6	3.4

+) ohne pathologisch-anatomisches Substrat

Danach wäre bei Frühgeborenen unter 1000 g und bei Reifgeborenen in erster Linie mit einer Neugeborenenpneumonie, bei den übrigen Frühgeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen zu rechnen. An 2.Stelle finden sich die Schäden durch intrakranielle Blutungen, und zwar in annähernd gleicher Häufigkeit bei allen Reifeklassen mit einer geringen Bevorzugung von Frühgeborenen zwischen 1000 und 2500 g Geburtsgewicht. Die kompakte Atelektase der Lunge nimmt mit dem Reifegrad der Neugeborenen kontinuierlich ab. Das umgekehrte Verhältnis gilt für die hämorrhagische Neugeborenenpneumonie, an deren Gynäcotropie in diesem Zusammenhang erinnert sei. Das PHM-Syndrom steht bei Reifgeborenen an 3.Stelle, bei ganz unreifen Früchten an 4.Stelle; bei Reifgeborenen wären für die klinische Differentialdiagnostik noch die fast ebenso häufigen connatalen Herzfehler in Betracht zu ziehen.

Zur Erleichterung der Diagnose des PHM-Syndroms haben OESTERLUND und HJELT, LYNCH und MELLOR vorgeschlagen, Sekretausstriche des Rachenraumes anzufertigen und nach der Methode von LEPEHNE - PICKWORTH färberisch zu differenzieren. Beim Vorliegen einer respiratorischen Störung im Sinne des PHM-Syndroms beobachteten die Autoren bei ca.60% der Fälle bläulich-schwarze Niederschläge, somit die gleiche Reaktion des Sekrets des Rachenraumes, wie sie an den Pseudomembranen der Ductus alveolares der Neugeborenenlungen gefunden wird. Diese Beobachtung findet ihr anatomisch-histologisches Aequivalent in der Feststellung, daß sich bemerkenswerterweise in den Bronchien von Neugeborenenlungen bei Befall mit hyalinen Membranen häufig ein auffallend eiweißreicher eosinophiler Sekretfilm zwischen den Flimmerfortsätzen des Epithels nachweisen läßt.

Auch ein Vergleich der Absterbegeschwindigkeit der geschädigten Neugeborenen in den einzelnen Gruppen mag gelegentlich für differentialdiagnostische Erwägungen in der Klinik von Bedeutung sein (s.Tab.21). Für Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen ist die Absterbegeschwindigkeit in der ersten Hälfte des 1.Lebensstages

besonders hoch. Auch am 2.Lebenstag ist sie noch größer als im Gesamtkollektiv. In der zweiten Hälfte des 1.Lebentages sterben relativ viel Kinder mit intrakraniellen Blutungen. Am 3.Lebenstag ist mit einer über dem Durchschnitt liegenden Absterbequote bei pneumonischen Erkrankungen zu rechnen, bei hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie unvermindert bis zum 7.Lebenstag.

Tab.21: Die Absterbegeschwindigkeit bei letalen Neugeborenenenschäden (die beiden ersten Zahlen sind fiktiv und entsprechen der Verdoppelung der reellen Werte).

	Gesamt %/die	I.c.Bl. %/die	Pn. %/die	Häm.Pn. %/die	PHM %/die
1. Halbttag	68,0	68,0	47,0	26,0	80,0
2. Halbttag	46,0	57,2	40,6	26,2	52,2
2. Tag	17,4	16,6	19,8	18,6	20,4
3. Tag	6,5	4,4	8,4	9,3	4,6
4.- 7. Tag	3,5	2,7	4,0	9,3	1,2
8.-10. Tag	1,7	1,3	3,3	0,7	1,2

Wie nach den anatomischen Befunden zu erwarten, sind bei den letalen Schädigungen des Neugeborenen sowohl Respirationstrakt als auch das zentrale Nervensystem in ihren Funktionen beeinträchtigt. Hieraus erklären sich auch die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zu Lebzeiten der Kinder. Zahlreiche Autoren haben sich um die Klärung dieser für Prophylaxe, Therapie und Prognose der Neugeborenenenerkrankungen wichtigen Probleme bemüht. Bei epikritisch-statistischer Auswertung ergeben sich allerdings trotz mannigfacher Ueberschneidungen einige charakteristische Unterschiede, die auch im Hinblick auf die diagnostischen Erwägungen in der Klinik Beachtung verdienen (s.Tab.22).

Tab.: 2) Anamnestische und klinische differentialdiagnostische Kriterien bei den wichtigsten Neugeborenenkrankungen.

Krankheitsgruppe	Kind in utero	Geburtsverlauf	Symptomen-trias
Intrakranielle Blutung	Lageanomalie	Frühgeburt Vorzeitiger Blasensprung Langdauernde Geburt Vaginale Operation	Intrauterine Asphyxie Therapieresistente Zyanose Apnoische Anfälle
Pneumonie		Frühgeburt Geburt ad terminum Vorzeitiger Blasensprung	Intermittierende Zyanose Tachypnoe Intrapartale und postpartale Asphyxie
Hämorrhagische Pneumonie	Mehrlinge Mädchen	Geburt ad terminum	Postpartale Asphyxie Therapieresistente Zyanose Apnoische Anfälle
Pulmonale hyaline Membranen	Mehrlinge Lageanomalie	Frühgeburt Vaginale Operation	Dyspnoe Intermittierende und therapieresistente Zyanose Substernale Kontraktionen

Bei allen Erkrankungen mit "Massenblutungen" (intrakranielle Blutungen und hämorrhagische Pneumonie) bleibt die Zyanose meist therapieresistent. Bei den gleichen Grundstörungen treten auch häufiger als in anderen Schädigungsgruppen apnoische Anfälle in Erscheinung. Für beides gilt die gleiche pathogenetische Begründung, nämlich die Insuffizienz der inneren Atmung infolge Blutmangel trotz Sauerstoffzufuhr (Blutmangelsyndrom). Die oben erwähnten zeitlichen Differenzen mögen Anhaltspunkte für weitere differentialdiagnostische Erwägungen geben. Aus diesem Grunde zeigen Kinder mit

intrakranieller Blutung häufiger eine intrauterine Asphyxie, solche mit später manifest werdender hämorrhagischer Pneumonie eine postpartale Asphyxie.

Bei der Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters hat man grundsätzlich mit unterschiedlichen Manifestationszeiten zu rechnen, dementsprechend kann bei den betroffenen Kindern sowohl eine intrauterine als auch eine postpartale Asphyxie zur Beobachtung kommen. Tachypnoe fanden wir in den von uns ausgewerteten Krankengeschichten nur selten registriert; sie wird jedoch von allen Autoren, die sich mit der klinischen Diagnostik von Neugeborenenenerkrankungen eingehend beschäftigt haben, einheitlich als Kardinalsymptom der Neugeborenenpneumonie bezeichnet.

Die Praevalenz, Häufigkeit und Schwere der Dyspnoe beim Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom entspricht der durchweg ausgedehnten Obstruktion der praeterminalen intraacinareren Atemwege. Sie hat je nach Ausprägung und Verhalten (Ablösung) der Gerinnungsprodukte in den Ductus alveolares sowohl inspiratorischen (Retraktion) als auch expiratorischen Charakter (Stöhnen, Krächzen usw.). Solange die respiratorische Insuffizienz lediglich auf einer Diffusionsstörung beruht, hat die Cyanose beim PHM-Syndrom intermittierenden Charakter. Therapieresistente Cyanose (28,5%) wird bei Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen ebenfalls in erster Linie durch das Blutmangelsyndrom, hauptsächlich durch Blutungen intrakranieller Lokalisation bedingt. Seltener (4%) kommt als wesentliche Ursache der irreparablen Gasdiffusionsstörung der Lunge eine Blutverteilungsstörung, nämlich die Verlegung des Atemorganes in den Kreislaufneben-schluß infolge Wiedereröffnung des Ductus arteriosus in Betracht. Die klinische Symptomatik schwerer, gegebenenfalls letaler Neugeborenenenerkrankungen weist somit nur scheinbar eine Monotonie auf, wie sie von manchen Autoren (z.B. JOPPICH) als typisch angesehen wird.

Die eigentliche Problematik für die Erkennung dieser Schäden intra vitam ergibt sich danach offensichtlich aus der relativ spät einsetzenden Manifestation von klinischen Symptomen und zwar trotz der raschen Progredienz lebensgefährdender Prozesse. Die größere Unempfindlichkeit des Neugeborenen gegenüber Sauerstoffmangel, Acidose und Hyperkapnie, sowie die physiologische Neugeborenenpolyglobulie inhibieren eine zeitlang die klinische Auswirkung selbst schwerer respiratorischer und metabolischer Störungen und machen die für die Bekämpfung des Neugeborenentodes entscheidende Frühdiagnose mit konventionellen Mitteln unmöglich. Aus diesem Grunde sind wesentliche Therapieerfolge ebenso wie die in vielen Fällen grundsätzlich durchführbare Prophylaxe der häufigsten letalen Neugeborenenkrankungen nur unter der Voraussetzung des Einsatzes neuer subtiler diagnostischer Methoden, am besten bereits während der Geburt, zu erwarten (JAMES, SALING, SCHREINER, BUEHLMANN und HELD, SJOESTEDT u. Mitarb., WENNER).

V. Zusammenfassung

- 1.) Zur wirksamen Bekämpfung des Neugeborenentodes bedarf es weiterer systematischer Untersuchungen über Wesen, Ursache und Pathogenese der häufigsten letalen Neugeboreenschäden. Diesem Ziel dient die vorliegende Arbeit, die Analyse morphologischer Befunde bei 721 Neugeborenentodesfällen in Korrelation zu anamnestisch-klinischen Daten.
- 2.) $\frac{3}{4}$ der Kinder waren Frühgeborene, $\frac{1}{8}$ solche mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g. Nur $\frac{1}{4}$ der Kinder hatte das Dihemeron überlebt. Entsprechend der erheblich verbesserten Lebensaussichten von Frühgeborenen durch moderne Aufzuchtbedingungen sind Neugeborenentodesfälle ohne anatomisches Substrat selten und betreffen Frühgeborene unter 1000 g.
- 3.) Unmittelbare Todesursache bei mehr als $\frac{4}{5}$ der Neugeborenen waren schwere Lungenveränderungen, hervorgerufen durch Geburtskomplikationen verschiedener Genese. Viele von diesen Todesfällen würden sich durch rechtzeitige Erkennung und Bekämpfung einer transitorischen intrauterinen Asphyxie vermeiden lassen. Das gleiche gilt für einen Teil der Fälle mit intrakraniellen Blutungen, sofern deren lebensgefährliche Progredienz vom Fortbestehen einer postpartalen Gasstoffwechselstörung abhängig ist.
- 4.) Nur bei ca. 50% der Kinder mit postpartal tödlicher intrakranieller Blutung spielen mechanische Einwirkungen die wesentliche pathogenetische Rolle. Für die übrigen Fälle ist ebenso wie für alle tödlichen

pulmonalen Veränderungen die intra- und postpartale Asphyxie als Grundstörung verantwortlich. Auch die seltenen Todesfälle an kompakter Atelektase und massiver Fruchtwasseraspiration gehen auf eine solche zurück.

- 5.) Für das Manifestwerden der übrigen Lungenveränderungen sind allerdings noch zusätzliche pathogenetische Faktoren erforderlich: für die Neugeborenenpneumonie eine Infektion, meist vom kanalikulären Ausbreitungstyp, für die hämorrhagische Neugeborenenpneumonie eine in erster Linie durch asphyktische Leberschädigungen bedingte hämorrhagische Diathese, für das Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom eine Koagulopathie aus bisher noch unbekannter Ursache.
- 6.) Frühgeborene unter 1000 g und Reifgeborene sterben am häufigsten an einer Neugeborenenpneumonie, die übrigen Frühgeborenen an pulmonalen hyalinen Membranen. Dieses Syndrom steht bei ganz unreifen Früchten an 4.Stelle der Todesursachen, bei Reifgeborenen an 3., und zwar in Konkurrenz mit Vitium cordis congenitale. Zweithäufigste Todesursache bei allen Neugeborenen sind intrakranielle Blutungen. Kompakte Atelektase als Ausdruck zentraler Atemregulationsstörungen nehmen mit dem Reifegrad ab, das umgekehrte Verhalten gilt für die hämorrhagische Neugeborenenpneumonie, die zudem eine ausgesprochene Gynäkotropie aufweist.
- 7.) Kinder mit unterschiedlichen letalen Störungen haben eine differente Absterbegeschwindigkeit. Todesfälle durch intrakranielle Blutungen ereignen sich in erster Linie am 1.Lebenstag, wobei die Absterberate zwischen der 12.und 24.Stunde besonders hoch ist.

Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters führt zu relativ zahlreichen Todesfällen am 3., sowie zwischen dem 7. und 10. Lebenstag. Dagegen sterben viele Kinder an hämorrhagischer Neugeborenenpneumonie zwischen dem 3. und 7. Tag. Die höchste Absterbegeschwindigkeit weisen Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen auf. Von ihnen überleben sehr viele nicht einmal die 2. bis 12. Lebensstunde.

- 8.) Schäden mit früh eintretender klinischer Manifestation, wie z.B. pulmonale hyaline Membranen, intrakranielle Blutungen und ein Teil der Neugeborenenpneumonie nichthämorrhagischen Charakters weisen in ihrer Anamnese vorwiegend Zeichen intrauteriner Asphyxie auf, solche mit Spätmanifestation, -in erster Linie hämorrhagische Neugeborenenpneumonie-, vorwiegend postpartale Asphyxiezeichen.
- 9.) Auch durch intensive Säuberung der Luftwege post partum kann die Entstehung einer Neugeborenenpneumonie nicht verhindert werden. Die adäquate Prophylaxe wird in der Verhinderung von Geburtskomplikationen mit intra- und postpartaler Asphyxie gesehen. Zu ihrer rechtzeitigen Erkennung bedarf es der systematischen Anwendung neuer klinischer und blutgasanalytischer Methoden.
- 10.) Die hämorrhagische Neugeborenenpneumonie ist in seltenen Fällen das Ergebnis einer Ueberempfindlichkeitsreaktion mit schockbedingter Aktivierung der 4. Phase der Gerinnung.
- 11.) Vitium connatale als hypoxiefördernder Faktor und Allgemeininfektion mit hepatotoxischer Wirkung leisten der Entstehung einer hämorrhagischen Diathese Vorschub.

- 12.) Ikterus ohne Blutgruppeninkompatibilität tritt vorwiegend bei Knaben und Frühgeborenen in Erscheinung. Für schwere Ikterusformen gilt diese Prävalenz in noch ausgesprochenerem Maße.
- 13.) Die im amerikanischen Schrifttum angegebene Häufung von Todesfällen durch pulmonale hyaline Membranen bei Sectiokindern wurde nicht beobachtet. Es bestehen keine pathogenetischen Beziehungen zwischen pulmonalen hyalinen Membranen und dieser Operationsmethode. Die Bezeichnung "Sectio caesarean-syndrome" wird verworfen.
- 14.) Beim Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom bestehen häufig histologisch nachweisbare Leberschäden. Die negative Syntropie mit Ikterus ist vorge-täuscht; sie wird durch die Diskrepanz zwischen hoher Absterbegeschwindigkeit beim Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom und langer Latenz des as-phyktisch hepatogenen Neugeborenenikterus erklärt.
- 15.) Eine Monotonie der klinischen Symptomatik bei schweren Neugeborenenenerkrankungen ließ sich nicht bestätigen. Abgesehen von häufigen Ueberschneidungen, die durch zusätzliche sogar mehrfache komplikative Prozesse bedingt sind, läßt sich eine deutliche Prävalenz charakteristischer Symptome für die wichtigsten Neugeborenen-schäden feststellen.
- 16.) Apnoische Anfälle erscheinen als typisches Symptom für gleichzeitig bestehende zentrale Schäden.
- 17.) Therapieresistente Cyanose kann als charakteristischer Ausdruck einer durch Blutmangel und Perfu-sionsstörung bedingten Insuffizienz der inneren

Atmung (Blutmangelsyndrom) betrachtet und einer intermittierenden Cyanose als dem Symptom einer durch Ventilations- und Diffusionsstörung hervorgerufenen respiratorischen Insuffizienz gegenübergestellt werden.

- 18.) Therapieresistente Cyanose bei pulmonalen hyalinen Membranen deutet auf gleichzeitig bestehende intrakranielle Blutungen hin. In seltenen Fällen (ca.4%) liegt eine Blutverteilungsstörung mit Wiederaufnahme des Rechts-Links-Shunts durch den Ductus arteriosus Botalli zu Grunde.
- 19.) Beim Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom bestehen quantitative Korrelationen zwischen anatomischen Lungenveränderungen und klinischer Symptomatik. Als zusätzliches frühdiagnostisches Kriterium sollte nach Literaturangaben die Färbung eines Rachenabstriches nach der Methode LEPEHNE-PICKWORTH in Anspruch genommen werden.
- 20.) Tachypnoe gilt als zusätzliches pathognomonisches Symptom für Pneumonien. Für das Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom ist die durch Obstruktion praeterminaler Atemwege bedingte Dyspnoe praevalierend. Sie ist teils inspiratorischen - teils expiratorischen Charakters, ausgedrückt durch zusätzliche Retraktionen bzw. kombiniert mit akustischen Sensationen (Aechzen, Stöhnen, Krächzen).

VI. Literaturverzeichnis

- AHVENAINEN, E.K.: A study of the causes of perinatal death.
Acta Obstetr.gynec.Scand. 39 (1960), 438
- AMMICH, O.: Ueber die nichtsyphilitische interstitielle Pneumonie des ersten Kindesalters.
Virchows Arch.path.Anat. 302 (1938), 539
- AVERY, M.E.: The role of surface forces in atelectasis of prematurity hyaline membrane disease.
AMAJ.Dis.Child. 98 (1959), 560
- AVERY, M.E., MEAD, J.: Surface properties in relation at atelectasis and H.M.D.
J.Dis.Children 97 (1959), 517
- AVERY, M.E., OPPENHEIMER, E.H.: Recant increase in mortality from hyaline membrane disease.
J.pediat. 57 (1960), 553
- BARTER, R.A., MADDISON, T.G.: The nature of the neonatal pulmonary hyaline membrane disease.
Arch.Dis.Childh. 35 (1960), 460
- BEUITEZ, R.E.: Degenerative changes in liver associated with aspiration of vernix and hyaline membrane formation in lungs in intrauterine anoxia.
AMA.Arch.Path. 54 (1952), 378
- BERFENSTAM, R., EDLUND, T., ZETTERGREN, L.: The hyaline membrane disease. A review of earlier clinical and experimental findings and some studies on pathogenesis of hyaline membranes in O₂-intoxicated rabbits.
Acta paediat. 47 (1958), 82
- BLYSTAD, W., LANDING, B.H., SMITH, C.A.: Pulmonary hyaline membrane in newborn infants.
Pediatrics 8 (1951), 5
- BOSS, J.H., CRAIG, J.M.: Reparative phenomena in lungs of neonates with hyaline membranes.
Pediatrics 29 (1962), 890

- BRAUN, O.: Ursachen der perinatalen Mortalität durch die Lupe der Sektionsstatistik. Wien. med. Wschr. 112 (1962), 836
- BUCKINGHAM, S., SOMMERS, S.C.: Pulmonary hyaline membranes. AMAJ. Dis. Child. 99 (1960), 216
- BUNDESEN, H.N. et al.: Progress in reduction of needless neonatal deaths: Challenge to the health officer and the medical profession. JAMA 148 (1952), 907
- BUNDESEN, H.N.: Natal day deaths. The longneglected field of infant-mortality. JAMA 153 (1953), 466
- CANET, J.: Syndrome de la membrane hyaline. Rev. fr. gynec. 57 (1962), 117
- CLAIREAUX, A.E.: Hyaline membrane in the neonatal lung. Lancet II (1953), 749
- CLIFFORD, S.H., KAGAN, B.M., SHIELDS, L.V.: Respiratory problems in the premature infant. Pediatr. Res. Conf. Ohio 1955
- COHEN, J.: Die Frühgeburtensterblichkeit 1939-1949 an der Baseler Kinderklinik. Ann. paediatr. (Basel) 179 (1952), 109
- COUTELLE, C.: Ueber Prüfungen der mechanischen Festigkeit des Tentorium cerebelli bei Neugeborenen und Säuglingen. Virchows Arch.path.Anat. 333 (1960), 10
- CRAIG, J.M., FENTON, K., GITLIN, D.: Obstructive factors in pulmonary hyaline membrane syndrome in asphyxie of the newborn. Pediatrics 21 (1958), 847
- CROSS, K.W., LELONG, M., SMITH, C.A.: Anoxia of the newborn. Oxford 1953
- CROSSE, V.M.: Atelectasis with hyaline membrane. Ann. paediat.Fenn. 3 (1957), 153

- CURTIS, P.: Hyaline membrane disease.
J.pediat. 51 (1957), 726
- CZERMAK, H., HANSLUWKA, H.: Eine Analyse der Säuglingssterblichkeit in Oesterreich nach Todesursachen.
Münch. med. Wschr. 104 (1962), 1441
- DE, T.D., ANDERSON, G.W.: Hyaline- like membranes associated with diseases of the newborn lungs; a review of the literature.
Obstet. Gynec. 8 (1953), 1
- DIECKHOFF, J., THEILE, L.: Zur Pathogenese und Therapie der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen.
Münch. med. Wschr. 102 (1960), 209
- DONALD, J.: Atelectasis neonatorum.
Brit. J. Obst. & Gynaec. 61 (1954), 725
- EMERY, J.L.: Degenerative changes in the left lobe of the liver in the newborn.
Arch. Dis. Childh. 27 (1952), 558
- EMERY, J.L.: The distribution of haemopoetic foci in the infantil human liver.
J. Anat. 90 (1956), 293
- EWERBECK, H.: Der Säugling. Physiologie, Pathologie und Therapie im ersten Lebensjahr.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
- ESSBACH, H.: Paidopathologie. Kyematopathien-Neogonopathien-Thelamonopathien.
Lehrbuch und Atlas.
Thieme-Verlag Leipzig (1961)
- ESSBACH, H., PEIPER, A.: Woran sterben die Frühgeburten?
Zschr. Kinderhk. 73 (1953), 188
- FARBER, S., WILSON, J.L.: The hyaline membrane in the lungs.
Arch. path. 14 (1952), 437
- FEINBERG, S.B., GOLDBERG, M.E.: Hyaline membrane disease; preclinical roentgen diagnosis, a planed study.
Radiology 68 (1957), 185

- FINK, A.: Die perinatale Sterblichkeit.
Zbl. Gynaek. 77 (1955), 1094
- GITLIN, D., CRAIG, J.M.: The nature of hyaline
membrane in asphyxia of the newborn.
Pediatrics 17 (1956), 64
- GLOGGENGIESSER, W.: Die pathologische Anatomie der
interstitiellen Säuglingspneumonie.
Frankf. Z. Path. 62 (1951), 213
- GOERTTLER, Kl.: Zur Pathogenese der sogenannten
geburtstraumatischen Blutungen im Zu-
flußgebiet der Tentoriumvenen.
Verh. dtsch. Ges. f. Path. 45 (1961), 362
- GRAHAM, B.D., WILSON, J.L.: Chemical control of
respiration in newborn infants.
AMAJ. Dis. Child. 87 (1954), 287
- GRIBETZ, I., FRANK, N.R., AVERY, M.E.: The inflatio-
nary force produced by pulmonary vascular
distension in excised lungs; the possible
relation of this force to that needed to
inflate the lungs at birth.
J. clin. Invest. 38 (1959), 2168
- GRUENWALD, P.: Degenerative changes in the right half
of the liver resulting from intrauterine
anoxia.
Amer. J. Clin. Path. 19 (1949), 801
- GRUENWALD, P., BROOKLYN, N.Y.: Supendymal cerebral
haemorrhage in premature infants and its
relation to various injurious influences
at birth.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951), 1285
- HARNAES, K., TORP, K.H.: PHM in the newborn.
Arch. Dis. Childh. 29 (1959), 199
- HAUPT, H.: Untersuchungen über die Ursachen der
Blutungskrankheiten des Neugeborenen.
Münch. med. Wschr. 104 (1962), 2030
- HAUPT, H.: Ueber das Schocksyndrom des Neugeborenen
nach vorzeitiger Placentalösung.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 441
- HESS, O.W.: Factors influencing perinatal mortality
in caesarean section.
Amer. J. Obstet. Gynec. 75 (1958), 376

- HOTTINGER, A.: Morbidität und Letalität im Kindesalter.
Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1427
- IRVING, F.C.: Foreword to the first edition in:
Physiology of the newborn infant
(by C.A.Smith).
Oxford 1959, 3.Aufl.
- JAMES, L.S.: Physiology of respiration in newborn infant and in the respiratory distress syndrome.
Pediatrics 24 (1959), 1069
- JOPPICH, G., SCHAEFER, H.:
Unterkühlung bei Frühgeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 73
- KAGAN, B., MARMER, M.J., PARMELEE, A.H.:
Pulmonary hyaline membrane disease (a panel discussion).
Calif. med. 92 (1960), 4
- KAERN, T.: Perinatal mortality.
Acta Obstetr. gynec. Scand. 39 (1960), 392
- KEHRER, F.A.: Studien über den Ikterus neonatorum.
Oesterr. Jahrb. Paediatr.
Hrsg.: Ritter v. Rittershain und Herz,
Bd.2 (1871), 71
- KEUTH, U.: Beitrag zur Aetiologie, Häufigkeit, Prophylaxe und Therapie der pulmonalen hyalinen Membranen bei Frühgeborenen.
Zschr. Kinderhk. 82 (1960), 392
- KEUTH, U.: Klinik und Therapie der perinatalen Hypoxie.
Aus: II.Düsseldorfer Symposion "Probleme der ersten Lebensstage".
- KLOOS, K.: Pulmonale hyaline Membranen.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 78
- KLOOS, K.: Kohlensäure als pathogenetischer Faktor.
Aerztl.Wschr. 14 (1959), 725
- KLOOS, K., LIBAL, B.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen und postpartale Gerinnungsstörungen.
Klin. Wschr. 40 (1962), 798

- KLOOS, K., MALORNY, G., WULF, H.: Experimentelle pulmonale hyaline Membranen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 41 (1958), 180
- KLOOS, K., WULF, H.: Die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen bei Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 869
- KNOEPFLI, R.: Untersuchungen über das Schicksal der Frühgeborenen der Jahre 1915-1925.
Gynaecologia (Basel) 135 (1953), 368
- KOBURG, E., THELEN, H., GOEBEL, A.: Untersuchungen zum Verteilungsmuster der pulmonalen hyalinen Membranen innerhalb der Lunge.
Arch. Kinderhk. 167 (1962), 135
- KOEGEL, R.: Ueber die Bedeutung der primären Lungenatelektasen beim Neugeborenen.
Helvet. paediatr. acta 11 (1956), 283
- LATHAM, E.F., NESBITT, E.L.jr.: A clinical pathological study of newborn lung with hyaline-like membranes.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 96 (1955), 173
- LEXOW, P.: The capillary circulation in experimental pulmonary hyaline membranes.
Acta path. microbiol.Scand. 5, Suppl.144 (1961), 75
- LIEBERMAN, J.: Clinical syndromes associated with deficient fibrinolytic activity of the lung. II. Cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics 25 (1960), 419
- LINNEWEH, F.: Die physiologische Entwicklung des Kindes.
Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959)
- LYNCH, M.J.G., MELLOR, L.D.: Hyaline membrane disease of newborn premature lungs.
Pediatrics 17 (1955), 275
- MALORNY, G.: Zur Frage des Kohlensäurezusatzes bei der künstlichen Atmung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 62 (1956), 581

- MARTIUS, G.: Ueber vermeidbare und unvermeidbare Todesfälle bei Neugeborenen.
Zbl. Gynaek. 77 (1955), 1320
- MEESSEN, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlen-dioxydvergiftung.
Schweiz. med. Wschr. 77 (1947), 1135
- MIKLOS, G.: Angaben zur Pathologie der fetalen Infektionen an Hand eines gemeinsamen Vorkommens intrauteriner Enteritis und Pneumonie.
Zbl. allg. Path. 103 (1961), 34
- MILLER, H.C.: Analysis of fetal and neonatal deaths in 4117 consecutive births.
Pediatrics 5 (1950), 184
- MILLER, H.C., SMULL, N.W.: Studies of respiratory insufficiency in newborn infants.
(I. Correlation of tidal and minute volumes with the trend of the respiratory rates in premature infants).
Pediatrics 19 (1957), 224
- MINKOWSKY, A.: Pulmonary atelectasis and its treatment.
In: Anoxia of the newborn infant.
Symp. Council internat. organ of med. Sci.
(Oxford 1953)
- MUELLER, H.: Zur pathologischen Physiologie der hyalinen Membranen.
Zschr. Kinderhk. 107 (1959), 131
- NAUJOKS, H., SCHWENZER, A.W.: Das Frühgeburtenproblem im Rahmen der perinatalen Sterblichkeit.
Arch. Gynaek. 187 (1956), 171
- NEGLIGAN, G.A., OXON, D.M., SMITH, C.A.: The blood pressure of newborn infants in asphyxial males and in hyaline membrane disease.
Pediatrics 26 (1960), 735
- NEWMAN, D.S., SUTHERLAND, J.M.: Diagnosing hyaline membrane disease.
Amer. J. Nurs. 61 (1961), 72

- NICOPOULOS, D.A., SMITH, C.A.: Metabolic aspects of idiopathic respiratory distress (hyaline membrane syndrome) in newborn disease. Pediatrics 28 (1961), 206
- NOACK, H., OPITZ, G.: Das Frühgeburtenproblem beleuchtet an Hand von 57000 Geburten. Zbl. Gynaek. 76 (1954), 1009
- OEHME, J.: Frühkindliche Pneumonien. Zschr. ärztl. Fortbild. Heft 2 (1961), 128
- OESTERLUND, K., HJELT, L.: A possibility of clinical diagnosis of hyaline membrane disease. Ann. Paediat. Fenn. 5 (1959), 33
- PEIPER, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. Thieme-Verlag Leipzig 2.Aufl. (1956)
- PIPER, P.G., KLEPPE, L.W.: Hyaline membrane disease in the newborn associated with a lower accessory lung. AMA. Arch. Path. 65 (1958), 131
- PLATTNER, E.S., STEIN, A.F., GERBER, H.X.: Analysis of premature mortality rates. Cook County Hosp., Chicago (1949), 193
- POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and the newborn. The Year Book Publishers, JNC 1953
- POTTER, E.L., ADAIR, F.L.: Fetal and neonatal death. University Chicago Press 1949
- REUTTER, F.: Ueber hyaline Membranen und Atelektasen der Neugeborenen Lunge. Gynaecologia (Basel), 137 (1954), 367
- RUDDER, de B.: Biologische Massenerscheinungen im Kindesalter. In: Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2.Aufl. (1954)
- SALING, E.: Zur Frage der optimalen Behandlung des scheinototen Neugeborenen. Geburtsh. u.Frauenhk. 18 (1958), 128
- SALING, E.: Neue Untersuchungsergebnisse über den Kreislauf des Kindes unmittelbar nach der Geburt. Arch. Gynaek. 194 (1960), 287

- SALOMONSEN, L.: Morbus hämorrhagicus neonatorum
(hypoprothrombinämia neonatorum).
Acta paediatr. Suppl. 27 (1939), 1
- SCHAFFER, A.J.: Diseases of newborn.
Philadelphia, London (1960)
- SCHELLONG, G.: Ikterus neonatorum. Untersuchungen
über die physiologische Bilirubinämie
des Neugeborenen.
Thieme-Verlag Stuttgart (1962)
- SCHMOEGER, R.: Besonderheiten des Ikterus neonatorum
Frühgeborener.
Arch. Kinderhk. 150 (1953), 226
- SCHREINER, W.E., BUEHLMANN, A., HELD, E.:
pH und CO₂ Bestimmung im menschlichen
Fruchtwasser.
Gynaecologia (Basel) 152 (1961), 152
- SCHREINER, W.E., BUEHLMANN, A., HELD, E.: Die Kohlen-
säurespannung im menschlichen Fruchtwas-
ser während der normalen Schwangerschaft.
Schweiz. med. Wschr. 92 (1962), 5
- SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und
Pathologie der Lunge.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1959)
- SCHWARTZ, P.: Die traumatischen Schädigungen des
Zentralnervensystems durch die Geburt.
Anatomische Untersuchungen.
Erg. inn. Med. 31 (1927), 165
- SCHWINN, G.: Ergebnis klinischer Frühgeburten-
aufzucht vor, während und nach dem
2. Weltkrieg.
Arch. Kinderhk. 146 (1953), 142
- SINAPIUS, D.: Zur Beurteilung hyaliner Membranen
in der Lunge Neugeborener.
Zschr. Kinderhk. 84 (1960), 496
- SMITH, C.A.: The Physiology of the newborn.
3d Ed. (Oxford 1958)

- SMITH, C.A.: Circulatory factors in relation to idiopathic respiration distress (hyaline membrane disease in newborn). J. Pediat. 56 (1960), 506
- SNYDER, F.F.: Pulmonary hyaline membrane. Contamination of the lungs by blood-laden amniotic fluid in term infants delivered by cesarean section. Obstet. Gynec. 14 (1957), 477
- SNYDER, F.F.: Fetal respiratory movement. Clin. Obstetr. gynec. 3 (1960), 874
- SNYDER, F.F.: Pulmonary hyaline membrane. (Origine in premature infants delivered by cesarean sectio during labor or after placenta previa or abruptio placentae). Obstet. Gynec. 18 (1961), 677
- STAEMMLER, M.: Die Infektion des Fruchtwassers und ihre Bedeutung für die Frucht. Congrès intern. de Gynec. et d'Obst. Genève (1954), 995
- STAEMMLER, M.: Die Beteiligung mütterlicher Leukozyten an Abwehr- und Entzündungsprozessen im fetalen Organismus. Frankf. Z. Path. 62 (1951), 262
- UNGAR, G.: Biochemical mechanism of the allergic reaction. Internat. Arch. Allergy 4 (1953), 258
- WADE-EVANS, T.: Pulmonary hyaline membranes, aspiration and pneumonia. Arch. Dis. Childh. 36 (1961), 293
- WEINER, H.W., REID, D.E., ROBBY, C.C.: Hemostatic activity of amniotic fluid. Science 110 (1949), 190
- WENNER, J.: Ueber die O₂-Therapie im Kindesalter. Klin. Wschr. 36 (1958), 474
- WENNER, J.: Blood oxygen determination for the recognition of hypoxia in the newborn babies and older infants. Acta paediatr. 49 (1960), 734

- WEST, R.H., GRIER, R.M., LUSSKY, H.O.: Premature
infant mortality.
Amer. J. Obstet. Gynec. 64 (1952), 1222
- WILLI, H.: Blutungskrankheiten des Neugeborenen.
Erg. Inn. Med. NF. 2 (1951), 467
- YLLPOE, A.: Anoxie und Atemstörung bei Föten und
Neugeborenen.
Arch. Kinderhk. 149 (1954), 110

- - - - -

Herrn Professor Dr.Kf. K l o o s
möchte ich für die Ueberlassung des Themas
und die weitgehende Unterstützung bei der
Anfertigung der Arbeit danken.

L E B E N S L A U F .

Am 13. September 1938 wurde ich als Sohn des Pfarrers Heinrich V o g e l und seiner Ehefrau Irmgard geb. Vogel in Dobbrikow kreis Luckenwalde geboren. Dort besuchte ich die einklassige Dorfschule bis wir im Oktober 1946 nach Berlin umsiedelten.

Vom Oktober 1946 bis zum Sommer 1950 ging ich in die Westschule, Berlin-Schlachtensee, um von der 7. Klasse an ein "neusprachliches Gymnasium", die Malvida-von-Meysenbug-Schule, zu besuchen. Mit Abschluß der 13. Klasse bestand ich am 28.2.57 mein Abitur und damit gleichzeitig das große Latinum.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich an der Universität des Saarlandes mein Medizinstudium. Hier bestand ich im Juli 1958 das Vorphysikum mit "befriedigend", im Februar 1960 das Physikum mit "sehr gut".

Ab Sommersemester 1960 war ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und bestand am 30. April 1964 das Staatsexamen mit "gut".

Das Thema meiner Doktorarbeit erhielt ich in meinem 4. Klinischen Semester von Herrn Professor Dr. Kf. Kloos aus dem Gebiet der Neugeborenenpathologie.

